

## بخش ۱ - جنین شناسی عمومی ..... ۱۷

فصل ۱ - مقدمه‌ای بر تنظیم و پیام‌رسانی مولکولی ..... ۱۹	رونویسی ژن‌ها ..... ۱۹
سایر تنظیم‌کننده‌های بیان ژن ..... ۲۱	القاء و تشکیل ارگان ..... ۲۲
پیام‌رسانی سلولی ..... ۲۳	مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین ..... ۲۷
خلاصه ..... ۲۹	

فصل ۲ - گامتوزنزیس: تبدیل شدن سلول‌های زایا به گامت‌های نر و ماده ..... ۳۲	سلول‌های زایای بدوی ..... ۳۲
تئوری کروموزومی توارث ..... ۳۳	تغییرات مورفولوژیک در طی بلوغ گامت‌ها ..... ۴۶
خلاصه ..... ۵۴	

فصل ۳ - هفته اول تکوین: تخمک‌گذاری تا لانه‌گزینی ..... ۵۶	چرخه تخمدانی ..... ۵۶
لقاح ..... ۶۰	تسهیم ..... ۶۶
تشکیل بلاستوسیست ..... ۶۷	رحم در زمان لانه‌گزینی ..... ۷۰
خلاصه ..... ۷۲	

فصل ۴ - هفته دوم تکوین: صفحه زایای دو لایه ..... ۷۴	روز هشتم ..... ۷۴
روز نهم ..... ۷۴	روزهای یازدهم و دوازدهم ..... ۷۵
روز سیزدهم ..... ۷۹	خلاصه ..... ۸۲

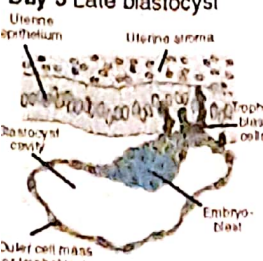
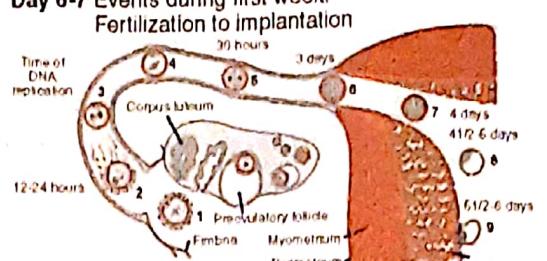
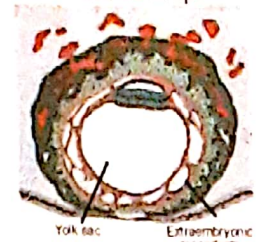
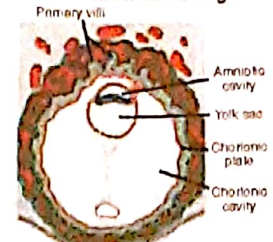
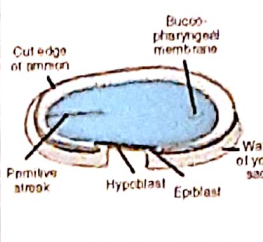
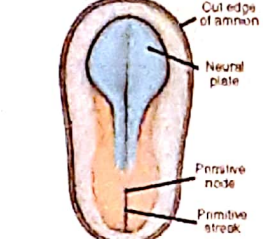
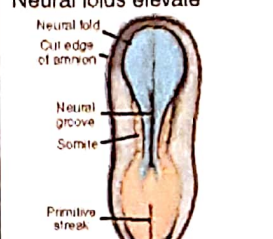
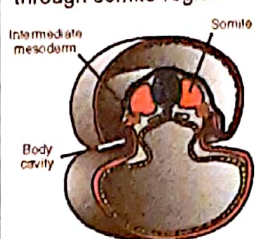
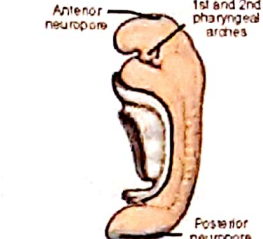
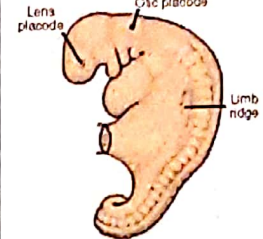

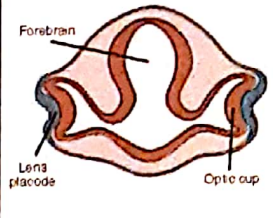
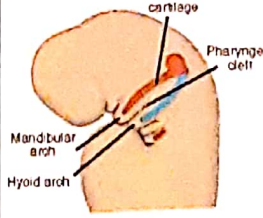
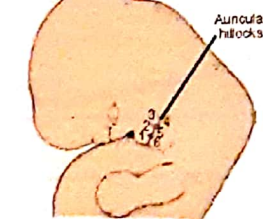
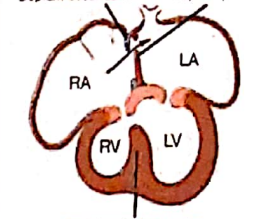

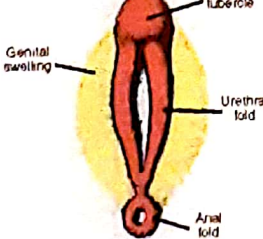
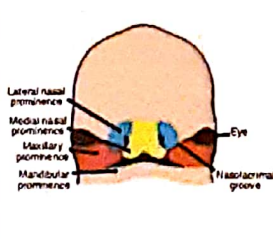

فصل ۵ - هفته سوم تکوین: صفحه زایای سه لایه‌ای ..... ۸۴	گاسترولاسیون: تشکیل مزودرم و اندودرم رویانی ..... ۸۴
تشکیل نوتوکورد ..... ۸۴	شکل‌گیری محورهای بدن ..... ۸۸
نقشه‌نهایی ایجاد شده در طی گاسترولاسیون ..... ۹۱	رشد صفحه رویانی ..... ۹۱
تکامل بیشتر تروفوبلاست ..... ۹۴	خلاصه ..... ۹۷
فصل ۶ - هفته‌های سوم تا هشتم: دوره رویانی ..... ۹۹	مشتقات لایه زایای اکتودرم ..... ۹۹
مشتقات لایه زایای مزودرم ..... ۱۰۷	مشتقات لایه زایای اندودرم ..... ۱۱۵
الگوی محور قدامی - خلفی: تنظیم توسط ژن‌های هومئوپاکس ..... ۱۱۸	نمای خارجی در ماه دوم ..... ۱۲۰
خلاصه ..... ۱۲۳	
فصل ۷ - لوله گوارش و حفرات بدن ..... ۱۲۶	یک لوله بر روی لوله‌ای دیگر ..... ۱۲۶
تشکیل حفره بدن ..... ۱۲۶	غشاهای سروزی ..... ۱۲۷
دیافراگم و حفره قفسه سینه ..... ۱۳۱	تشکیل دیافراگم ..... ۱۳۳
خلاصه ..... ۱۳۴	
فصل ۸ - ماه سوم تا تولد: جنین و جفت ..... ۱۳۷	تکوین جنین ..... ۱۳۷
غشاهای جنینی و جفت ..... ۱۴۲	کوریون پرزدار (بوته‌ای) و دسیدوای قاعده‌ای ..... ۱۴۴
ساختار جفت ..... ۱۴۵	

۲۲۰.....	فصل ۱۳ - دستگاه قلبی - عروقی	۱۵۱.....	■ آمنیون و طناب نافی
۲۲۰.....	■ تشکیل و سازمان دهی ناحیه قلبی اولیه	۱۵۲.....	■ تغییرات جفت در پایان بارداری
۲۲۳.....	■ تشکیل و موقعیت لوله قلبی	۱۵۴.....	■ مایع آمنیون
۲۲۴.....	■ تشکیل قوس قلبی	۱۵۴.....	■ غشاهای جنینی در دوقلوها
۲۲۶.....	■ تنظیم مولکولی تکامل قلب	۱۵۹.....	■ زایمان (تولد)
۲۲۹.....	■ تکوین سینوس وریدی	۱۶۰.....	■ خلاصه
۲۳۰.....	■ تشکیل دیواره های قلبی	فصل ۹ - نواقص مادرزادی و تشخیص پیش از تولد.....	۱۶۲.....
۲۵۰.....	■ تشکیل دستگاه هدایتی قلب	■ نواقص مادرزادی.....	۱۶۲.....
۲۵۱.....	■ تکوین عروق	■ تشخیص پیش از تولد.....	۱۷۴.....
۲۶۴.....	■ گردش خون قبل و بعد از تولد	■ درمان جنین.....	۱۷۸.....
۲۶۷.....	■ خلاصه	■ خلاصه.....	۱۷۸.....
۲۷۱.....	فصل ۱۴ - دستگاه تنفس	بخش ۲ - جنین شناسی دستگاه های بدن .. ۱۸۱	
۲۷۱.....	■ تشکیل جوانه های ریه	فصل ۱۰ - اسکلت محوری.....	۱۸۳.....
۲۷۳.....	■ خنجره	■ مجسمه.....	۱۸۳.....
۲۷۳.....	■ نای، برونش ها و ریه ها	■ مهره ها و ستون مهره ها.....	۱۹۴.....
۲۷۵.....	■ بلوغ ریه ها	■ دنده ها و استرنوم.....	۱۹۶.....
۲۷۸.....	■ خلاصه	■ خلاصه.....	۱۹۷.....
۲۸۰.....	فصل ۱۵ - دستگاه گوارش	فصل ۱۱ - دستگاه عضلانی.....	۱۹۸.....
۲۸۰.....	■ تقسیمات لوله گوارش	■ عضلات اسکلتی مخطط.....	۱۹۸.....
۲۸۰.....	■ تنظیم مولکولی تکوین لوله گوارش	■ عصب دهی عضلات اسکلتی محوری.....	۲۰۱.....
۲۸۱.....	■ مزانترها	■ عضلات اسکلتی و تاندون ها.....	۲۰۲.....
۲۸۴.....	■ پیشین روده	■ تنظیم مولکولی تکامل عضلانی.....	۲۰۲.....
۲۹۳.....	■ تنظیم مولکولی القای کبد	■ الگوی شکل گیری عضلات.....	۲۰۲.....
۲۹۴.....	■ پانکراس	■ عضلات سر.....	۲۰۲.....
۲۹۶.....	■ میان روده	■ عضلات اندام ها.....	۲۰۲.....
۳۰۵.....	■ پسین روده	■ عضله قلبی.....	۲۰۴.....
۳۰۶.....	■ خلاصه	■ عضله صاف.....	۲۰۴.....
۳۰۹.....	فصل ۱۶ - دستگاه ادراری - تناسلی	■ خلاصه.....	۲۰۴.....
۳۰۹.....	■ دستگاه ادراری	فصل ۱۲ - اندام ها.....	۲۰۶.....
۳۲۰.....	■ دستگاه تناسلی	■ رشد و تکوین اندام ها.....	۲۰۶.....
۳۴۰.....	■ خلاصه	■ عضلات اندام ها.....	۲۱۰.....
۳۴۳.....	فصل ۱۷ - سر و گردن	■ خلاصه.....	۲۱۹.....
۳۴۴.....	■ قوس های حلقی		
۳۵۰.....	■ بن بست های حلقی		

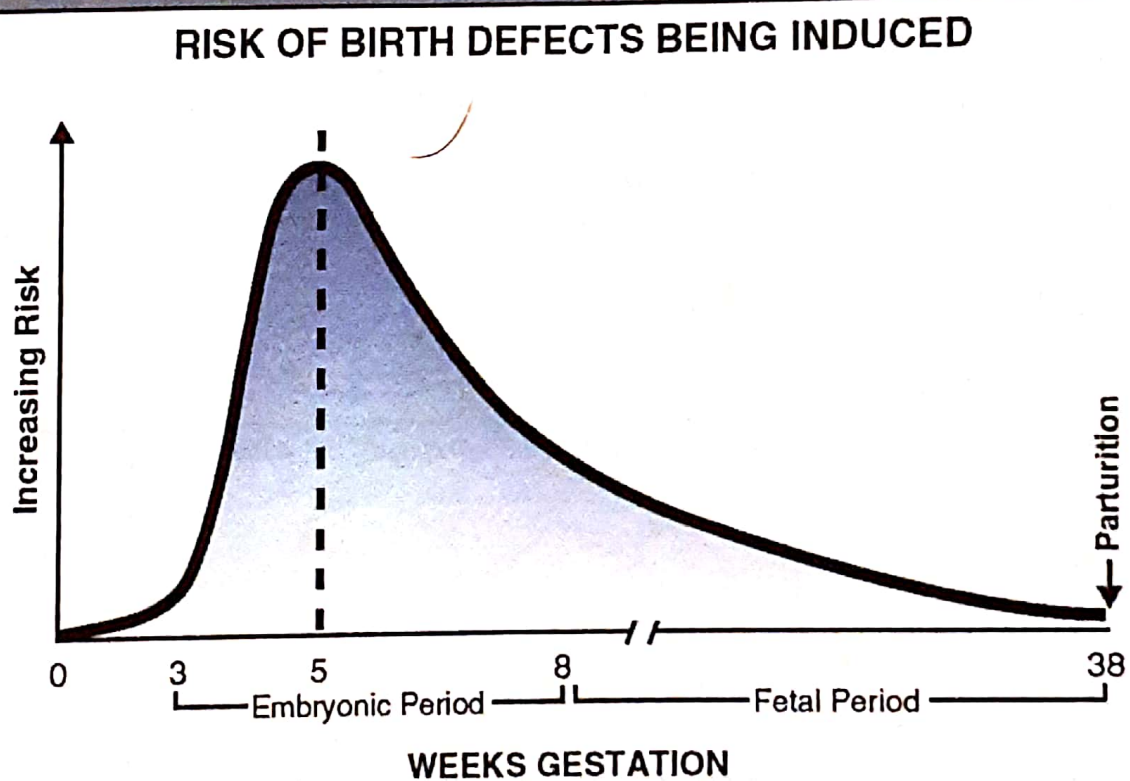
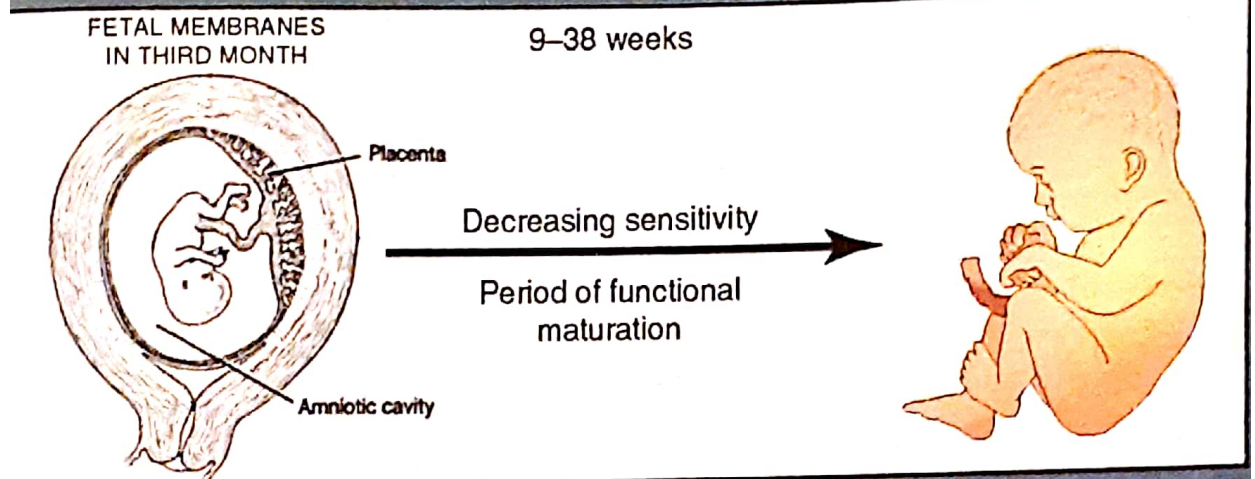
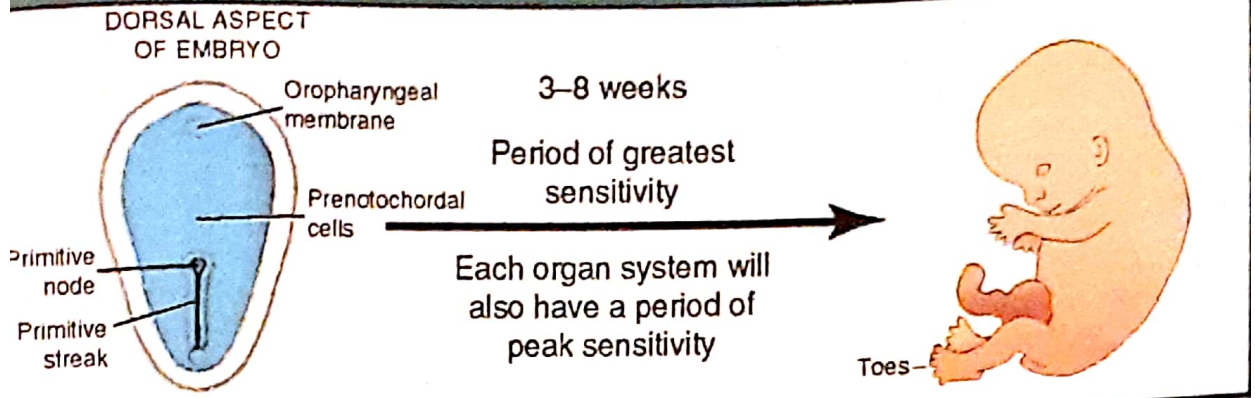
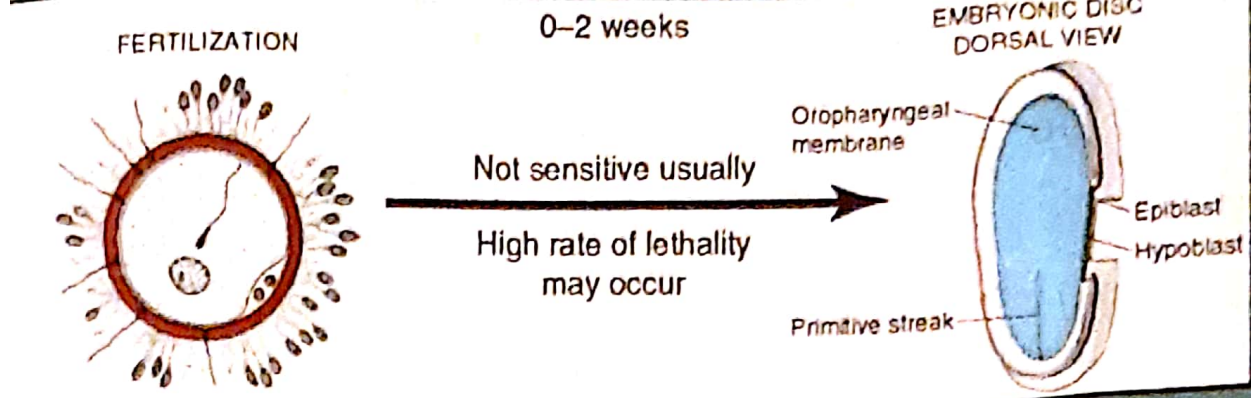


<b>Day 1 Fertilization</b> 	<b>Day 2 Two-cell stage</b> 	<b>Day 3 Morula</b> 	<b>Day 4 Early blastocyst</b> 
<b>Day 8 Bilaminar disc forms</b> 	<b>Day 9 Trophoblast with lacunae</b> 	<b>Day 10-11 Embryo in uterus 10-11 days after ovulation</b> 	
<b>Day 15 Laterality established</b> 	<b>Day 16 Gastrulation: Formation of germ layers</b> 	<b>Day 17 Epiblast forms germ layers</b> 	<b>Day 18 Trilaminar embryonic disc</b> 
<b>Day 22 Neural tube closure begins</b> 	<b>Day 23 Neural tube zippers</b> 	<b>Day 24-25 Villus formation continues in the placenta</b> <p>A Primary villus      B Secondary villus      C Tertiary villus</p>	
<b>Day 29 Arm and leg buds</b> 	<b>Day 30 Developing face</b> 	<b>Day 31 Gut development</b> 	<b>Day 32 Embryo in chorionic cavity</b> 
<b>Day 36 Physiological umbilical hernia</b> 	<b>Day 37 Developing face</b> 	<b>Day 38 Muscle development</b> 	<b>Day 39 Endodermal derivatives</b> 
<b>Day 43 Limb cartilages and digital rays</b> 	<b>Day 44 Developing face</b> 	<b>Day 45 Conotruncal and ventricular septa</b> 	<b>Day 46</b> 



<p><b>Day 5 Late blastocyst</b></p> 	<p><b>Day 6-7 Events during first week: Fertilization to implantation</b></p> 	<p><b>Development Week 1</b></p>																							
<p><b>Day 12 Extraembryonic mesoderm develops</b></p> 	<p><b>Day 13 Uteroplacental circulation begins</b></p> 	<p><b>Day 14 Embryonic disc: dorsal view</b></p> 	<p><b>Development Week 2</b></p>																						
<p><b>Day 19 CNS induction</b></p> 	<p><b>Day 20 Neurulation: Neural folds elevate</b></p> 	<p><b>Day 21 Transverse section through somite region</b></p> 	<p><b>Development Week 3</b></p>																						
<p><b>Day 26 Pharyngeal arches present</b></p> 	<p><b>Day 27</b></p> <table><tr><th>Approx. Age (Days)</th><th>No. of Somites</th></tr><tr><td>20</td><td>1-4</td></tr><tr><td>21</td><td>4-7</td></tr><tr><td>22</td><td>7-10</td></tr><tr><td>23</td><td>10-13</td></tr><tr><td>24</td><td>13-17</td></tr><tr><td>25</td><td>17-20</td></tr><tr><td>26</td><td>20-23</td></tr><tr><td>27</td><td>23-26</td></tr><tr><td>28</td><td>26-29</td></tr><tr><td>30</td><td>34-35</td></tr></table>	Approx. Age (Days)	No. of Somites	20	1-4	21	4-7	22	7-10	23	10-13	24	13-17	25	17-20	26	20-23	27	23-26	28	26-29	30	34-35	<p><b>Day 28 Neurulation complete</b></p> 	<p><b>Development Week 4</b></p>
Approx. Age (Days)	No. of Somites																								
20	1-4																								
21	4-7																								
22	7-10																								
23	10-13																								
24	13-17																								
25	17-20																								
26	20-23																								
27	23-26																								
28	26-29																								
30	34-35																								
<p><b>Day 33 Umbilical ring</b></p> 	<p><b>Day 34 Optic cup and lens placode</b></p> 	<p><b>Day 35 Branchial arches and clefts</b></p> 	<p><b>Development Week 5</b></p>																						
<p><b>Day 40 Auricular hillocks</b></p> 	<p><b>Day 41 Atrial septum formed</b></p> 	<p><b>Day 42 Digit formation</b></p> 	<p><b>Development Week 6</b></p>																						
<p><b>Day 47 External genitalia</b></p> 	<p><b>Day 48 Facial prominences fused</b></p> 	<p><b>Day 49 Digits present, eyelids forming</b></p> 	<p><b>Development Week 7</b></p>																						





## ■ ارتباط بالینی

تبدیل شدن یک سلول منفرد به یک نوزاد در طی ۹ ماه یک روند تکوینی است که در آن هماهنگی اعجاب‌انگیزی از پدیده‌های پیچیده رو به رشد رخ می‌دهد. مطالعه این پدیده‌ها را **رویان‌شناسی (embryology)** می‌نامند. رویان‌شناسی شامل تحقیقات و عوامل مولکولی، سلولی و ساختاری دخیل در تشکیل یک موجود زنده می‌باشد. از آنجایی که چنین مطالعاتی فراهم آورنده دانش ضروری جهت ایجاد راهکارهای بهداشتی مناسب به منظور به دست آوردن نتایج تولید مثلی بهتر هستند، حائز اهمیت می‌باشند. بنابراین فهم هر چه بیشتر ما از رویان‌شناسی منجر به ایجاد روش‌های جدید در درمان و تشخیص پیش از تولد، روش‌های درمانی برای حل مشکلات نازایی و مکانیسم‌های پیشگیری از نواقص مادرزادی که عامل اصلی مرگ و میر نوزادان می‌باشد، می‌گردد. پیشرفت‌های به وجود آمده در بهداشت پیش از تولد و فرآیند تولید مثل، نه تنها منجر به کسب نتایج بهتر در زمان تولد شده است، بلکه اثرات مطلوب بلند مدت پس از تولد نیز در پی داشته است. در حقیقت ظرفیت‌شناختی (cognitive capacity) و خصوصیات رفتاری افراد تحت تأثیر تکوین پیش از تولد می‌باشد. البته عواملی همچون سیگار کشیدن، تغذیه، استرس، دیابت و غیره در مادر، در سلامت پس از تولد نیز نقش اساسی دارند. علاوه بر آن، روندهای تکوینی طی شده و عوامل ذکر شده به همراه عوامل مولکولی و سلولی، تعیین کننده استعداد افراد در ابتلا به بیماری‌های خاص بزرگسالی همچون سرطان و بیماری قلبی - عروقی هستند. از آنجایی که روند تکوین قبل از تولد، تأثیر به‌سزایی در سلامت فرد در کوتاه مدت و بلند مدت دارند،

بنابراین مطالعه رویان‌شناسی و تکوین جنین به موضوعی مهم در تمامی زمینه‌های مرتبط با مراقبت از سلامت فرد تبدیل شده است. همچنین به جز چند استثناء معدود، اکثر پزشکان و مسئولین حفظ سلامت، در ارتباط با زنان در سنین باروری هستند. این وضعیت فرصت بالقوه‌ای را فراهم می‌سازد تا پزشکان تأثیر مهمی در نتیجه روندهای تکوینی و بیماری‌های ناشی از آنها داشته باشند.

## ■ خلاصه‌ای از تاریخچه رویان‌شناسی

روند رو به رشد از یک سلول منفرد تا دوره ایجاد پیش‌ساز ارگان‌ها (هشت هفته اول تکوین انسان) دوره **رویان‌زایی (embryogenesis)** است (گاهی اوقات این دوره را دوره اندام‌زایی (organogenesis) نیز می‌نامند)؛ دوره پس از آن تا زمان تولد را **دوره جنینی (fetal period)** می‌نامند. در این زمان تمایز همراه با رشد جنین و افزایش وزن آن ادامه می‌یابد. رویکردهای علمی در مطالعه علم رویان‌شناسی طی صدها سال توسعه یافته‌اند. از آنجایی که ابزار تحقیقی اولیه در مطالعه رویان‌شناسی مشاهده (observation) بود، بنابراین جای تعجب نیست که در تحقیقات ابتدایی، بیشتر مباحث آناتومیک مدنظر بودند. پیشرفت در تجهیزات نوری و روش‌های تشریح، تحقیقات را دقیق‌تر کرد. هنگامی که دانشمندان مقایسه بین گونه‌های مختلف را آغاز کردند، مطالعات مقایسه‌ای و تکاملی (evolutionary) بخشی از این تحقیقات بودند که ثمره آن آغاز فهم نحوه پیشرفت پدیده‌های تکوینی بود. این تحقیقات مبتلایان دارای نواقص حین تولد را نیز دربر می‌گرفت و به مقایسه آنان با هم‌تایان طبیعی خود از نظر الگوی تکوینی



شود، انگشتان در اندام گیرنده به صورت تصویر آینه‌ای یکدیگر دو برابر خواهند شد. این منطقه علامت دهنده خلفی، منطقه فعالیت قطبی (zone of polarizing activity) نام دارد و امروزه مشخص شده است که مولکول پیام‌رسان آن SONIC Hedgehog (SHH) است.

تقریباً در همین زمان (۱۹۶۱)، علم تراتولوژی به دلیل تجویز داروی ضد تهوع و آرام‌بخش تالیدومید (thalidomide) در زنان حامله مطرح‌تر شد. متأسفانه این دارو باعث ایجاد نواقص مادرزادی گردید که شامل ناهنجاری‌های خاص اندام‌ها به صورت فقدان یک یا تعداد بیشتری از اندام‌ها (amelia) یا نقصان استخوان‌های بلند [که در این حالت فقط دست یا پا به بدن متصل بود (phocomelia)] بودند. ارتباط بین مصرف دارو و نواقص مادرزادی به طور جداگانه توسط دو پزشک با نام‌های W. Lenz و W. McBride شناسایی شد. آنها نشان دادند که جنین به عوامل مادری که از جفت عبور می‌کنند، حساس است. پس از آن مدل‌های متعدد حیوانی به سرعت اثرات عوامل محیطی، داروها و ژن‌ها را نشان دادند و دیدگاه‌های بیشتری را مورد ارتباط بین رویدادهای تکوینی و منشأ نواقص هنگام تولد فراهم ساختند.

امروزه، رویکردهای مولکولی به فهرست نمونه‌های تجربی مورد استفاده در مطالعه تکوین طبیعی و غیرطبیعی اضافه شده‌اند. ابزارهای متعدد شناسایی سلول با استفاده از ژن‌های گزارشگر (reporter genes)، ردیاب‌های فلورسنت (fluorescent probes) و سایر روش‌های نشانه‌گذاری، توانایی ما را در شناسایی رده‌های سلولی افزایش داده‌اند. استفاده از سایر روش‌ها در تغییر دادن بیان ژن مانند فناوری‌های knock-in، knock-out و antisense راه‌های جدید را برای ایجاد تکوین غیرطبیعی به وجود آورده‌اند تا به کمک آنها عملکرد یک ژن منفرد در بافت‌های خاص مورد مطالعه قرار بگیرد. بدین ترتیب، ظهور بیولوژی مولکولی، رشته رویان‌شناسی را به سطح بالاتری ارتقاء داده است و با کشف نقش ژن‌های خاص و تعامل آنها با عوامل محیطی، فهم ما از روندهای تکوینی طبیعی و غیرطبیعی نیز گسترش یافته است.

می‌پرداخت. به مطالعه منشأ و علل رویان‌شناختی نواقص مادرزادی، تراتولوژی (teratology) گفته می‌شود. در قرن بیستم، رشته رویان‌شناسی تجربی (experimental embryology) شکوفا شد. مطالعات تجربی زیادی برای ردیابی سلول‌ها در حین تکوین و تعیین رده‌های سلولی آنها صورت گرفت. در این مطالعات از رویان‌های شفاف نیام‌داران (tunicates) استفاده شد. این رویان‌ها دارای سلول‌های رنگدانه‌دار هستند که امکان مشاهده آنها را با میکروسکوپ میسر می‌سازد. در مطالعات بعدی، رنگ‌های طبیعی برای رنگ‌آمیزی سلول‌های زنده به کار رفت تا سرنوشت آنها پیگیری شود. در اواخر دهه ۱۹۶۰، نشانگرهای رادیواکتیو (radioactive labels) و تکنیک‌های اتورادیوگرافیک (autoradiographic techniques) به کار گرفته شدند. یکی از نشانگرهای ژنتیکی اولیه نیز در همین زمان با ایجاد یک نطفه ترکیبی با کیمرای مرغ - بلدرچین (chick-quail) به وجود آمد. در این روش سلول‌های بلدرچین، که الگوی منحصر به فردی در توزیع هتروکروماتین پیرامون هستک دارند، در مراحل اولیه تکوین به داخل رویان‌های مرغ پیوند زده شدند. بعداً رویان‌های میزبان از نظر بافت‌شناسی بررسی و سرنوشت سلول‌های بلدرچین تعیین گردید. حاصل انجام تغییرات در این رویکرد تولید آنتی‌بادی‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های سلول بلدرچین بود که کمک بسیاری در تعیین هویت این سلول‌ها نمود. پایش سرنوشت سلول‌های حاصل از این روش و سایر روش‌ها، اطلاعات با ارزشی در مورد منشأ ارگان‌ها و بافت‌های مختلف فراهم می‌سازد.

همچنین تجربیات حاصل از انجام پیوند (graft)، اطلاعات اولیه در مورد پیام‌رسانی (signaling) بین بافت‌ها را فراهم نمود. یکی از نمونه‌های چنین تجربیاتی پیوند گره اولیه (primitive node) از موقعیت طبیعی آن بر روی محور بدن، به موقعیتی دیگر و نشان دادن این موضوع بود که این ساختار می‌تواند محور ثانویه دیگری را در بدن القاء کند. در آزمایشی دیگر با استفاده از جوانه‌های در حال رشد اندام‌ها، نشان داده شد که اگر قطعه‌ای از بافت کنار محوری خلفی (posterior axial border) یک اندام به کنار قدامی اندام دوم پیوند زده



## مقدمه‌ای بر تنظیم و پیام‌رسانی مولکولی

است به طور انتخابی ترجمه شوند و (۴) پروتئین‌های ساخته شده از mRNA ممکن است به صورت‌های مختلف تغییر کنند.

### ■ رونویسی ژن‌ها

ژن‌ها در مجموعه‌ای از DNA و پروتئین‌ها (اکثرأ هیستون‌ها) که کروماتین (chromatin) نامیده می‌شود، قرار دارند. واحد پایه‌ای ساختار کروماتین، نوکلئوزوم (nucleosome) است (شکل ۱-۱). هر نوکلئوزوم از یک واحد هشت تایی از پروتئین‌های هیستون (histon proteins) و حدود ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. نوکلئوزوم‌ها به وسیله DNA اتصال دهنده (linker DNA) موجود در بین نوکلئوزوم‌ها و پروتئین‌های هیستون دیگری (هیستون H1، شکل ۱-۱) به یکدیگر متصل شده و حالت خوشه‌ای پیدا کرده‌اند. نوکلئوزوم‌ها، DNA را به طور محکم به صورت پیچ خورده نگه می‌دارند تا قابل رونویسی نباشد. در این وضعیت غیرفعال، کروماتین نمایی به صورت دانه‌های نوکلئوزوم بر روی رشته DNA دارد که به آن هتروکروماتین (heterochromatin) می‌گویند. برای انجام رونویسی، DNA باید از این حالت دانه‌ای و پیچ خورده، باز شود. به این وضعیت باز شده کروماتین، یوکروماتین (euchromatin) گفته می‌شود.

ژن‌ها درون رشته DNA قرار دارند و حاوی مناطقی به نام اگزون (exon) که به پروتئین ترجمه می‌شوند و اینترون (intron) که در بین اگزون‌ها قرار گرفته و به پروتئین‌ها ترجمه نمی‌شوند، هستند (شکل ۱-۲). یک ژن معمول علاوه بر اگزون‌ها و اینترون‌ها، حاوی مناطقی زیر است: یک منطقه

بیولوژی مولکولی دروازه‌هایی را به سوی راه‌های نوین مطالعه رویان‌شناسی و افزایش فهم ما از تکوین طبیعی و غیر طبیعی گشوده است. تعیین توالی ژنوم انسانی همراه با ایجاد روش‌های تحقیق درباره تنظیم ژن‌ها در سطوح پیچیده، رویان‌شناسی را وارد مرحله جدیدی کرده است. بنابراین، داستان رویان‌شناسی از سطح آناتومیک تا سطح بیوشیمی و تا سطح مولکولی پیشرفت نموده و در هر بخش از آن دانش ما ارتقاء یافته است.

تکوین رویانی توسط ژنوم (genome) که حاوی کل اطلاعات لازم برای ایجاد یک فرد است، هدایت می‌شود. اطلاعات در DNA در توالی‌هایی به نام ژن‌ها (genes) که پروتئین‌ها را کد می‌کنند، قرار دارند. در عوض، پروتئین‌ها نیز بیان سایر ژن‌ها را تنظیم کرده و به عنوان مولکول‌های پیام‌رسان جهت تنظیم و هماهنگ ساختن تکامل عمل می‌کنند. حدود ۲۳۰۰۰ ژن در ژنوم انسانی وجود دارد که این تعداد فقط یک پنجم (۱۰۰,۰۰۰) مقدار پیش‌بینی شده پیش از اتمام پروژه ژنوم انسانی (Human Genome Project) است. ولی به هر حال، به علت سطوح مختلف تنظیم، تعداد پروتئین‌های حاصل از این ژن‌ها به تعداد پیش‌بینی شده اولیه ژن‌ها نزدیک‌تر است. امروزه فرضیه یک ژن - یک پروتئین (one gene- one protein hypothesis) مردود شده است. بنابراین از طریق مکانیسم‌های متنوع، یک ژن ممکن است پروتئین‌های بسیاری را به وجود آورد.

بیان ژن در سطوح مختلفی تنظیم می‌گردد: (۱) ژن‌های مختلفی ممکن است رونویسی شوند، (۲) ممکن است DNA هسته‌ای رونویسی شده از یک ژن به طور انتخابی پردازش گردد تا معین شود که کدام RNA به سیتوپلاسم رفته و تبدیل به RNA پیام‌رسان (mRNA) گردد، (۳) mRNA ممکن

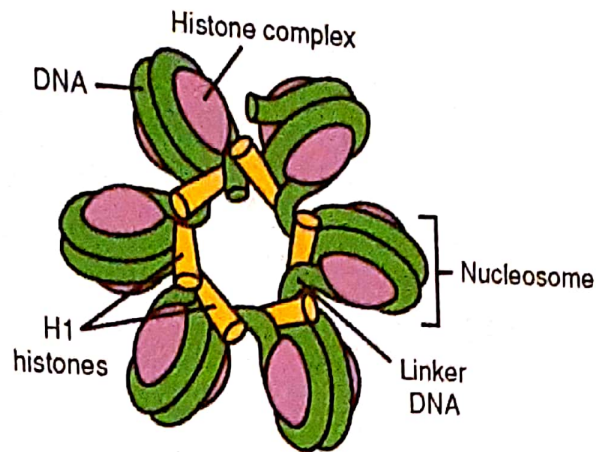


**فعالیت دو جانبه (transactivating domain)** می‌باشند که رونویسی از ژنی را که به منطقه پیشبرنده (promoter) یا تقویت کننده (enhancer) آن متصل شده‌اند، فعال یا مهار می‌کند. عوامل رونویسی در ترکیب با سایر پروتئین‌ها با باز نمودن پیچ‌خوردگی مجموعه نوکلئوزومی DNA و با آزاد کردن پلی‌مراز برای رونویسی از DNA الگو و با جلوگیری از ساخته شدن نوکلئوزوم‌های جدید، باعث فعال شدن بیان ژن می‌شوند.

**تقویت کننده‌ها (enhancers)** عناصر تنظیمی DNA هستند که پیشبرنده‌ها (پرموتورها) را فعال می‌کنند تا کارایی و میزان رونویسی از پیشبرنده‌ها، تحت کنترل باشد. تقویت کننده‌ها می‌توانند در هر جایی از رشته DNA قرار بگیرند و الزامی نیست که در نزدیکی پیشبرنده باشند. همانند پیشبرنده‌ها، تقویت کننده‌ها به عوامل رونویسی (از طریق بخشی با فعالیت دو جانبه عامل رونویسی) متصل شده و برای تنظیم زمان بیان ژن و موقعیت خاص سلولی خود استفاده می‌شوند. برای مثال، تقویت کننده‌های مجزا در یک ژن می‌توانند بیان یک ژن مشترک در بافت‌های مختلف را هدایت کنند. بنابراین، عامل رونویسی PAX6 که در تکوین لوزالمعده (پانکراس)، چشم و لوله عصبی شرکت می‌کند، دارای سه تقویت کننده مجزا است که هر یک از آنها بیان ژن را در بافت مناسب تنظیم می‌نمایند. تقویت کننده‌ها با تغییر کروماتین یعنی در معرض قرار دادن ناحیه پیشبرنده کروماتین و یا با تسهیل کردن اتصال RNA پلی‌مراز، عمل می‌کنند. گاهی اوقات تقویت کننده‌ها می‌توانند رونویسی را مهار کنند که در این صورت به آنها **خاموش کننده (silencers)** گفته می‌شود. این پدیده اجازه می‌دهد تا یک عامل رونویسی از طریق اتصال تقویت کننده‌های دیگر یک ژن را فعال نموده و در همین حین ژن دیگری را غیرفعال سازد. بنابراین، عوامل رونویسی دارای بخش متصل شونده به DNA (DNA-binding domain) اختصاصی به یک منطقه‌ای از DNA به اضافه یک بخشی با فعالیت دو جانبه (transactivating domain) (که به یک پیشبرنده یا تقویت کننده متصل شده و ژنی را که به وسیله این عناصر تنظیم شده است، فعال یا غیرفعال می‌سازند) هستند.

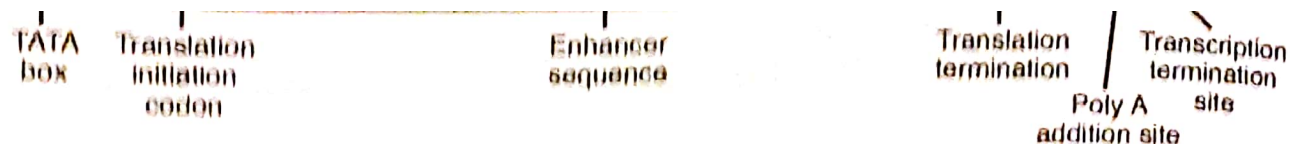
### سرکوب رونویسی با متیلاسیون DNA

متیلاسیون بازهای سیتوزین در نواحی پیشبرنده (promoter) ژن‌ها، رونویسی آنها را سرکوب می‌کند. بنابراین برخی ژن‌ها در طی این فرآیند خاموش می‌شود. برای مثال یکی از

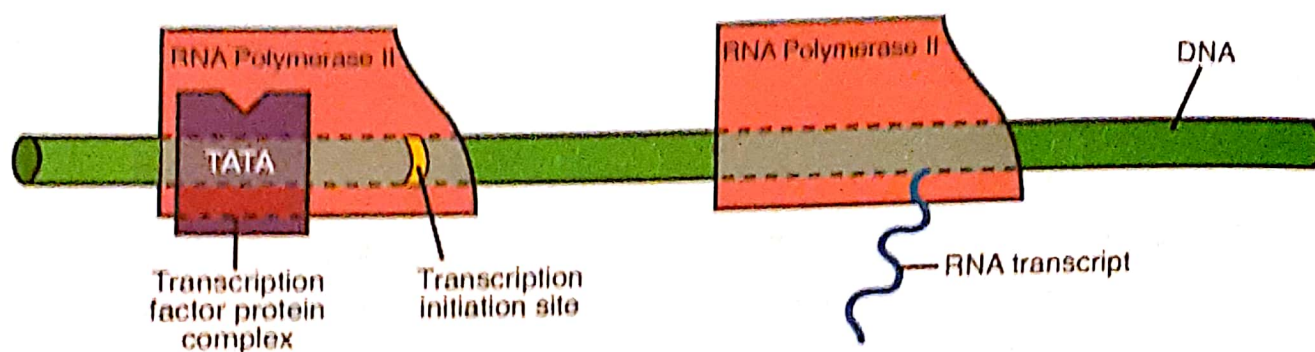


**شکل ۱-۱.** تصویری که نوکلئوزوم‌های تشکیل دهنده هر واحد پایه‌ای کروماتین را نشان می‌دهد. هر نوکلئوزوم از یک واحد هشت تایی پروتئین‌های هیستونی و تقریباً ۱۴۰ جفت باز DNA تشکیل شده است. نوکلئوزوم‌ها توسط DNA اتصال دهنده و پروتئین‌های هیستونی دیگری به هم متصل شده و مجموعه‌های بزرگتری را می‌سازند.

**پیشبرنده (promoter region)** که به RNA پلی‌مراز (RNA polymerase) جهت آغاز رونویسی (transcription) متصل می‌شود؛ محل آغاز رونویسی (transcription initiation site)، محل آغاز ترجمه (translation initiation site) برای قرار دادن اولین آمینواسید در پروتئین؛ **کدون انتهای ترجمه (translation termination codon)** و منطقه غیر ترجمه‌ای ۳' که دارای یک توالی (جایگاه اضافی Poly A) است که به پایداری mRNA کمک نموده و امکان خروج آن از هسته و ترجمه شدن به پروتئین را فراهم می‌آورد (شکل ۱-۲). طبق توافق و قرارداد عمومی، مناطق ۵' و ۳' ژن، در ارتباط با RNA رونویسی شده از ژن، مشخص می‌شوند. بنابراین DNA از انتهای ۵' به انتهای ۳' رونویسی شده و منطقه پیشبرنده در بالا دست (upstream) محل آغاز رونویسی قرار دارد (شکل ۱-۲). منطقه پیشبرنده که RNA پلی‌مراز به آن متصل می‌شود، معمولاً حاوی توالی TATA بوده که تحت عنوان **جعبه TATA (TATA box)** شناخته می‌شود (شکل ۱-۲). RNA پلی‌مراز جهت اتصال به این محل، نیاز به پروتئین‌های اضافه‌تری به نام **عوامل رونویسی (transcription factors)** دارد (شکل ۱-۳). همچنین عوامل رونویسی دارای بخش متصل شونده به DNA (DNA binding domain) به اضافه یک بخش با



**شکل ۱-۲.** تصویری از یک ژن معمول که مناطق ذیل را نشان می‌دهد: ناحیه پیش‌برنده حاوی جعبه TATA، اگرچه‌هایی که حاوی توالی DNA بوده و به پروتئین‌ها ترجمه می‌شوند؛ اینترون‌ها؛ جایگاه اولیه رونویسی؛ جایگاه شروع ترجمه که رمز اولین اسید آمینه را به یک پروتئین پیام‌رسانی می‌کند؛ منطقه غیرترجمه‌ای ۳' که حاوی جایگاه اضافی پای A است. این جایگاه در ثبات mRNA شرکت کرده و به آن اجازه خروج از هسته و ترجمه به یک پروتئین را می‌دهد.



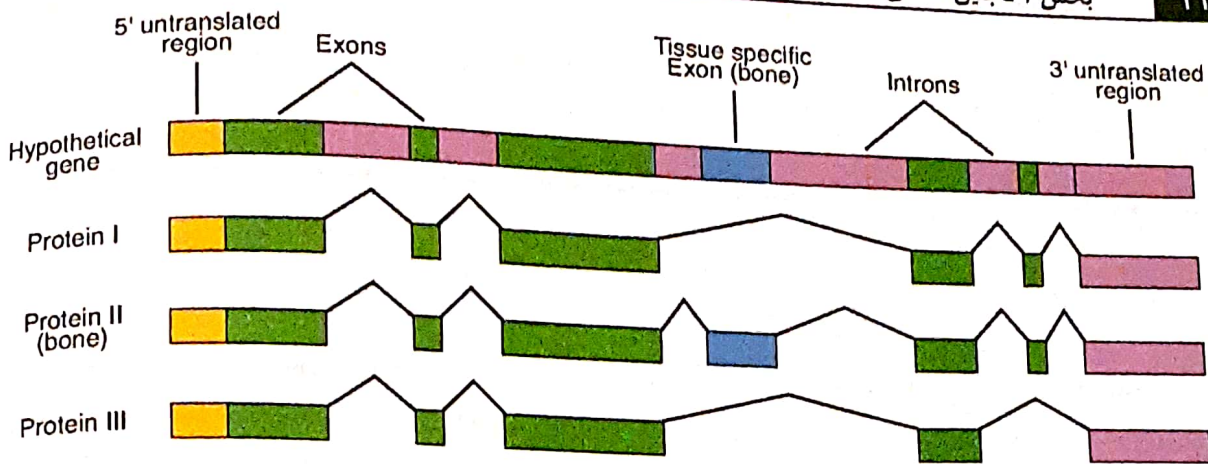
**شکل ۱-۳.** تصویری که اتصال RNA پلی‌مراز II به محل جعبه TATA در ناحیه پیش‌برنده یک ژن را نشان می‌دهد. این اتصال نیازمند مجموعه‌ای از پروتئین‌ها به همراه یک پروتئین اضافی به نام عامل رونویسی است. عوامل رونویسی جایگاه اتصال اختصاصی خود را بر روی DNA دارند و عمل آنها تنظیم بیان ژن است.

و یا با تغییر اتصال هیستون (که منجر به پایداری نوکلئوزوم‌ها و پیچش شدید DNA که باعث عدم رونویسی می‌شود، می‌گردد) بیان ژن‌ها را خاموش می‌کند.

### ■ سایر تنظیم‌کننده‌های بیان ژن

کروموزوم‌های X در هر سلول جنس مؤنث در اثر این مکانیسم متیلاسیون غیرفعال می‌شود (غیرفعال شدن کروموزوم X [X chromosome inactivation]). به طور مشابهی ژن‌های سلول‌های مختلفی توسط متیلاسیون سرکوب می‌شوند، به طوری که سلول‌های عضلانی، پروتئین‌های عضلانی (DNA پیش‌برنده آنها غالباً غیرمتیله است) تولید





**شکل ۴-۱.** تصویری از یک ژن فرضی که فرآیند اتصال متناوب جهت تشکیل پروتئین‌های مختلف از یک ژن را نشان می‌دهد. اتصال دهنده‌ها نواحی اختصاصی را بر روی رونوشت اولیه RNA هسته‌ای (nRNA) از یک ژن شناسایی می‌کنند. براساس این نواحی، اینترون‌های مختلف برداشته شده و بیش از یک پروتئین از یک ژن واحد تشکیل می‌شود. پروتئین‌های مشتق از یک ژن مشترک ایزوفرم‌های اتصال نام دارند.

ساخت و فعال‌سازی پروتئین‌ها وجود دارد و با این که فقط ۲۳۰۰۰ ژن وجود دارد ولی تعداد بالقوه پروتئین‌های قابل ساخت حدوداً ۵ برابر تعداد ژن‌ها است.

### ■ القاء و تشکیل ارگان

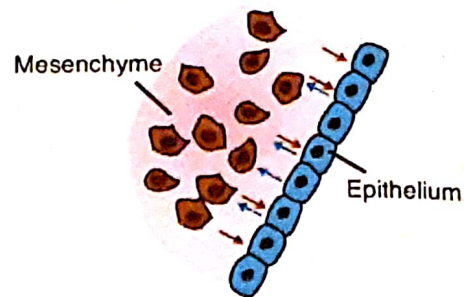
ارگان‌ها حاصل برهم‌کنش بین سلول‌ها و بافت‌ها هستند. اکثراً یک گروه از سلول‌ها یا بافت‌ها باعث می‌شوند تا مجموعه‌ای از سلول‌ها یا بافت‌ها تغییر سرنوشت دهند که به این روند القاء (induction) می‌گویند. در هر یک از چنین برهم‌کنش‌هایی یک نوع سلول یا بافت، القاء کننده (inducer) است به طوری که علامت (signal) تولید می‌کند و گروه دیگر، پاسخ دهنده (responder) به آن علامت است. ظرفیت پاسخ به چنین علایمی را قابلیت یا توانش (competence) می‌نامند. توانش نیازمند فعالیت بافت پاسخ دهنده توسط عامل توانش (competence factor) است. بسیاری از برهم‌کنش‌های القایی، بین سلول‌های اپی‌تلیال (پوششی) و مزانشیمال رخ می‌دهند که به آنها برهم‌کنش‌های اپی‌تلیالی - مزانشیمی (epithelial-mesenchymal interactions) می‌گویند (شکل ۵-۱). سلول‌های اپی‌تلیال به صورت لوله و صفحاتی به یکدیگر متصل می‌شوند در حالی که سلول‌های مزانشیمال ظاهری فیروپلاستی داشته و در دایرست خارج سلولی پخش می‌گردند (شکل ۵-۱). نمونه‌هایی از برهم‌کنش اپی‌تلیالی -

اگزون‌ها در الگوهای متفاوت به یکدیگر "متصل می‌شوند" (spliced in) که این روند را اتصال متناوب (alternative splicing) می‌نامند (شکل ۴-۱). این روند توسط اتصال دهنده‌ها (spliceosomes) انجام می‌شود. اتصال دهنده‌ها مجموعه‌هایی از RNAهای کوچک هسته‌ای (small nuclear RNAs [snRNAs]) و پروتئین‌هایی هستند که مناطق خاص اتصال را در انتهای ۵' یا ۳' در nRNA تشخیص می‌دهند. پروتئین‌های ساخته شده از یک ژن مشترک را ایزوفرم‌های اتصال (splicing isoforms) می‌نامند (البته گونه‌های اتصال (splice variants) یا اشکال اتصال متناوب (alternative splice forms) نیز نامیده می‌شوند). این حالت فرصت را برای سلول‌های مختلف به وجود می‌آورد تا با استفاده از یک ژن مشترک، پروتئین‌های خاص آن نوع سلول را تولید کنند. برای مثال ایزوفرم‌های ژن *WT1* در تکوین غدد جنسی (گنادها) در مقایسه با تکوین کلیه‌ها، دارای عملکردهای متفاوتی هستند.

حتی پس از ساخت (ترجمه) پروتئین، ممکن است تغییرات پس از ترجمه (post-translational modifications) اتفاق بیفتد و عملکرد آن را تحت تأثیر قرار دهند. برای مثال، برخی از پروتئین‌ها برای اینکه فعال شوند، باید شکافته یا فسفریله گردند و برخی دیگر نیاز است تا با سایر پروتئین‌ها ترکیب شده یا از مناطق مجزا رها شوند و یا به مناطق خاصی از سلول برسند. بنابراین، سطوح تنظیمی بسیاری برای



نمی‌یابند، انجام می‌گیرند. پروتئین‌های قابل انتشار که مسئول پیام‌رسانی پاراکرین (paracrine signaling) هستند، عوامل پاراکرین (paracrine factors) یا عوامل رشد و تمایز (growth and differentiation factors [GDFs]) نامیده می‌شوند.



## مسیرهای تبدیل و انتقال پیام

### پیام‌رسانی پاراکرین

عوامل پاراکرین به وسیله مسیرهای تبدیل و انتقال پیام (signal transduction pathways) با فعال‌سازی مستقیم مسیر و یا مسدود کردن فعالیت مهارکننده (inhibitor) یک مسیر (ممانعت از مهار کننده مثلاً در مورد پیام‌رسانی hedgehog) عمل می‌کنند. مسیرهای تبدیل و انتقال پیام شامل مولکول پیام‌رسان (signaling molecule) یا لیگاند (ligand) و یک گیرنده (receptor) هستند (شکل ۶-۱). گیرنده در تمام طول غشاء سلولی امتداد داشته و دارای یک بخش خارج سلولی (extracellular domain) یا منطقه اتصال لیگاند (ligand-binding region)، یک بخش سرتاسر غشایی (transmembrane domain) و یک بخش سیتوپلاسمی (cytoplasmic domain) است. هنگامی که لیگاند به گیرنده خود متصل می‌گردد، تغییرات ساختاری را در گیرنده القاء می‌کند تا بخش سیتوپلاسمی آن فعال شود. معمولاً نتیجه این فعالیت، بازگرداندن فعالیت آنزیمی به گیرنده است که اکثر اوقات این فعالیت یک عمل کینازی (kinase) می‌باشد که می‌تواند با استفاده از ATP (به عنوان سوبسترا) سایر پروتئین‌ها را فسفریله کند. در عوض، فسفریلاسیون، این پروتئین‌ها را جهت فسفریله کردن پروتئین‌های بیشتر فعال ساخته و در نتیجه، آبشاری از برهم‌کنش‌های پروتئینی صورت می‌گیرد تا در نهایت عامل رونویسی (transcription factor) را فعال کند. این عامل رونویسی، بیان یک ژن را فعال ساخته یا مانع بیان آن می‌شود. این مسیرها، متعدد و پیچیده بوده و در برخی موارد به وسیله یک پروتئین مهارکننده پروتئین دیگر که آن پروتئین نیز به نوبه خود پروتئین دیگری را فعال می‌کند، مشخص می‌گردند (بسیار شبیه به پیام‌رسانی hedgehog).

### پیام‌رسانی جوکستاکرین

پیام‌رسانی جوکستاکرین نیز از طریق مسیرهای تبدیل و

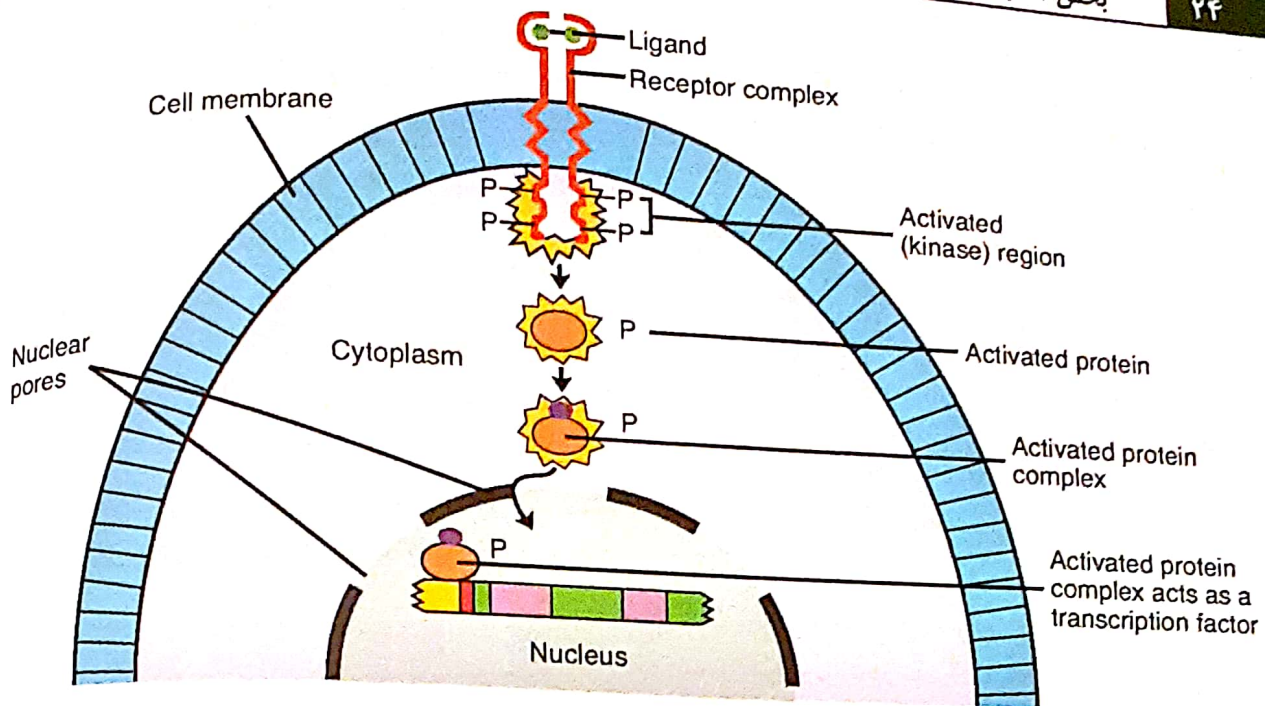
**شکل ۵-۱.** تصویری که برهم‌کنش اپی‌تلیالی - مزانشیمی را نشان می‌دهد. به دنبال یک پیام اولیه از یک بافت، بافت دوم جهت تبدیل به یک ساختار اختصاصی تمایز می‌یابد. بافت اولیه القاء کننده و بافت دوم، پاسخ دهنده است. هنگامی که فرآیند القاء آغاز می‌شود، پیام‌ها (پیکان‌ها) در هر دو جهت برای تکمیل فرآیند تمایز حرکت می‌کنند.

مزانشیمی شامل موارد زیر است: اندودرم لوله گوارش اولیه (gut endoderm) و مزانشیم اطراف آن برای تولید ارگان‌های مشتق از لوله گوارش اولیه مثل کبد و لوزالمعده (پانکراس)؛ مزانشیم اندام (limb mesenchyme) با اکتودرم پوشاننده آن (اپی‌تلیوم) برای بیرون زدن، رشد و تمایز اندام؛ اندودرم جوانه حالب (ureteric bud) و مزانشیم بلاستمای متانفریک (metanephric blastema) برای تولید نفرون‌ها در کلیه. همچنین برهم‌کنش‌های القایی می‌توانند بین دو بافت اپی‌تلیالی، مانند القای عدسی‌ها به وسیله جام بینایی (optic cup) صورت بگیرد. هر چند علامت اولیه از القاء کننده به پاسخ دهنده، آغازگر رویداد القایی است، ولی ارتباط متقابل (cross talk) بین دو نوع بافت یا سلول، برای ادامه تمایز، لازم و ضروری می‌باشد (شکل ۵-۱، پیکان‌ها).

## پیام‌رسانی سلولی

پیام‌رسانی سلول به سلول (cell-to-cell signaling) برای القاء، بررسی توانایی پاسخ‌دهی و ارتباط متقابل بین سلول‌های القاء کننده و پاسخ دهنده لازم و ضروری است. این راه‌های ارتباطی توسط برهم‌کنش‌های پاراکرین (paracrine interactions)، که در آن پروتئین‌های ساخته شده توسط یک سلول در مسافتی کوتاه پخش شده و با سایر سلول‌ها فعل و انفعال دارند و یا توسط برهم‌کنش‌های جوکستاکرین (juxtacrine interactions) که در آن پروتئین‌ها انتشار





**شکل ۶-۱.** تصویری از یک مسیر معمول انتقال پیام که لیگاند و گیرنده‌های آن را نشان می‌دهد. فعال شدن گیرنده با اتصال به لیگاند میسر می‌شود. مشخصاً این فعالیت با واسطه آنزیم تیروزین کیناز انجام می‌گیرد. البته ممکن است سایر آنزیم‌ها نیز در اینجا حضور داشته باشند. در نهایت، فعالیت کینازی منجر به آبشار فسفریلاسیون چندین پروتئین که عامل رونویسی را برای تنظیم بیان ژن فعال می‌کنند، می‌شوند.

انتقال پیام انجام می‌شود ولی عوامل قابل انتشار در این پیام‌رسانی دخیل نیستند. در عوض، سه مسیر وجود دارد که پیام‌رسانی جوکستا کرین در آنها رخ می‌دهد: (۱) یک پروتئین بر روی سطح یک سلول با یک گیرنده بر روی سلول مجاور، در یک روند مشابه پیام‌رسانی پاراکرین، برهم‌کنش می‌دهد (شکل ۶-۱). مسیر **Notch** (Notch pathway) نمونه‌ای از این نوع پیام‌رسانی است (به مبحث "مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین" در صفحات بعد رجوع کنید). (۲) لیگاندهای موجود در داربست خارج سلولی که توسط یک سلول ترشح شده‌اند، با گیرنده‌های خود در سطح سلول مجاور برهم‌کنش دارند. ماتریکس خارج سلولی، محیطی است که سلول‌ها در بستر آن قرار گرفته‌اند. این محیط، از مولکول‌های بزرگی که توسط سلول‌ها ترشح شده‌اند تشکیل شده است. این مولکول‌ها شامل کلاژن (collagen)، پروتئوگلیکان‌ها (proteoglycans) (مانند کندروئیتین سولفات‌ها [chondroitin sulfates]، هیالورونیک اسید [hyaluronic acid] و غیره) و گلیکوپروتئین‌هایی (glycoproteins) مثل فیبرونکتین (fibronectin) و لامینین (laminin) هستند. این مولکول‌ها،

زمینه و سوبسترای مناسبی برای سلول‌ها فراهم می‌سازند تا سلول‌ها بتوانند مستقر شده و یا مهاجرت کنند. برای مثال، لامینین و کلاژن نوع IV، از اجزاء تیغه پایه (basal lamina) برای اتصال سلول اپی‌تلیال هستند و مولکول‌های فیبرونکتین، داربستی را برای مهاجرت سلول تشکیل می‌دهند. گیرنده‌هایی که مولکول‌های خارج سلولی نظیر فیبرونکتین و لامینین را به سلول‌ها متصل می‌سازند، اینتگرین (integrin) نامیده می‌شوند. این گیرنده‌ها، مولکول‌های ماتریکس را به تشکیلات اسکلتی سلول (cytoskeletal machinery) مانند میکروفیلانمت‌های اکتین (actin microfilaments) مرتبط می‌سازند. در نتیجه این قابلیت را فراهم می‌سازند تا سلول‌ها در طول داربست ماتریکس، با استفاده از پروتئین‌های انقباضی مثل اکتین (actin)، مهاجرت کنند. همچنین اینتگرین‌ها می‌توانند بیان ژن را القاء نموده و تمایز را در مواردی همچون کندروسیت‌ها (chondrocytes) که باید برای تشکیل غضروف به ماتریکس متصل شوند، تنظیم کنند. (۳) انتقال مستقیم پیام از سلولی به سلول دیگر به وسیله اتصال سوراخ‌دار (gap junction). این اتصالات به عنوان کانال‌هایی جهت عبور



فیبروبلاست‌ها در محیط کشت بود. حدود ۲۴ ژن FGF شناسایی شده است که می‌توانند صدها ایزوفرم پروتئینی را به وسیله تغییر در نحوه اتصال RNA یا کدون‌های ابتدایی خود تولید کنند. پروتئین‌های FGF تولید شده توسط این ژن‌ها، مجموعه‌ای از کینازهای گیرنده تیروزین (tyrosine receptor kinases) به نام گیرنده‌های عامل رشد فیبروبلاست (fibroblast growth factor receptors (FGFRs)) را فعال می‌کنند. این گیرنده‌ها به نوبه خود مسیرهای پیام‌رسانی متنوعی را فعال می‌سازند. FGFها به طور ویژه برای رگ‌زایی (angiogenesis)، رشد آکسون (axon) و تمایز مزودرم مهم هستند. هر چند در این خانواده، عوامل زیادی وجود دارند، به طوری که FGFها گاهی می‌توانند جایگزین یکدیگر گردند، ولی هر FGF مسئول رویدادهای تکوینی خاصی است. برای مثال FGF8 برای تکوین اندام‌ها و بخش‌هایی از مغز مهم است.

### پروتئین‌های hedgehog

علت نام‌گذاری ژن *hedgehog* کد کردن الگویی از موهای زبر بر روی ساق مگس سرکه که شبیه خارپشت (*hedgehog*) می‌باشد، است. در پستانداران سه ژن *hedgehog* وجود دارد: *sonic hedgehog* و *desert Indian* ژن *sonic hedgehog* (SHH) در تعدادی از رویدادهای تکوینی درگیر است (به بحث "مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین" در صفحات بعد رجوع کنید).

### پروتئین‌های WNT

حداقل ۱۵ ژن مختلف WNT وجود دارند که مربوط به ژن قطبیت قطعه‌ای *wingless* (بی‌بالی) در مگس سرکه هستند. گیرنده‌های آنها، اعضای پروتئین‌های خانواده پرزدار (*frizzled family*) هستند. پروتئین‌های WNT در تنظیم الگوی اندام‌ها، تکوین مغز میانی (*midbrain*) و برخی از جنبه‌های تمایز سومیت‌ها و دستگاه ادراری - تناسلی از بین تعدادی عملکرد دیگر دخیل هستند.

### ابرخانواده TGF-β

ابر خانواده TGF-β، بیش از ۳۰ عضو دارد که شامل عوامل رشد تغییرشکل‌دهنده بتا (*transforming growth factor-β*) (TGF-βs)، پروتئین‌های شکل‌دهنده استخوان

مولکول‌های کوچک و یون‌ها در بین سلول‌ها به وجود می‌آیند. چنین ارتباطی در سلول‌هایی که به طور محکم به یکدیگر متصل شده‌اند (مثل اپی‌تلیوم روده و لوله عصبی) مهم است. زیرا این نوع اتصالات امکان فعالیت هماهنگ سلول‌ها را فراهم می‌سازند. اتصالات سوراخ‌دار از پروتئین‌های کانکسین (*connexin proteins*) ساخته شده‌اند. این پروتئین‌ها نیز کانال‌ها را می‌سازند. کانال‌ها نیز دو سلول مجاور را به هم "متصل" می‌کنند.

لازم به ذکر است که مقدار زیادی از ساختارهای اولیه (اضافی) در روند تبدیل و انتقال پیام وجود دارند. برای مثال اعضای زیادی در خانواده مولکول‌های پیام‌رسانی پاراکرین وجود دارند به طوری که سایر ژن‌ها در این خانواده ممکن است فقدان عضو دیگر را جبران کنند. بنابراین، کاهش عملکرد یک پروتئین پیام‌رسان که به علت جهش ژنی به وجود می‌آید، لزوماً منجر به تکوین ناهنجار یا مرگ نمی‌شود. علاوه بر این، ارتباط متقابلی (*cross talk*) بین مسیرها وجود دارد، به طوری که این مسیرها به طور تنگاتنگی به یکدیگر مرتبط شده‌اند. این اتصالات، مناطق اضافی متعددی را برای تنظیم پیام‌رسانی فراهم می‌سازند.

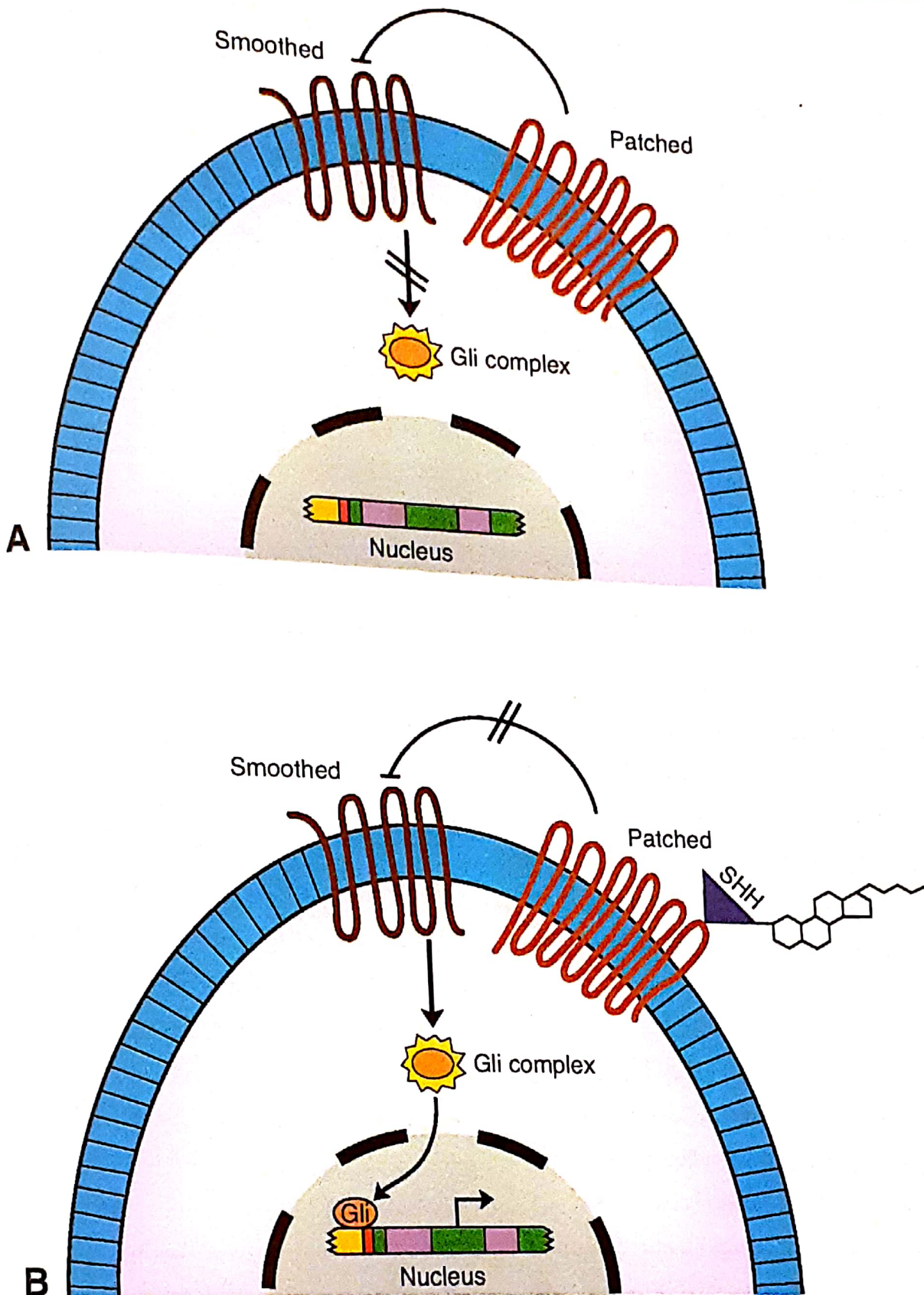
### عوامل پیام‌رسانی پاراکرین

تعداد زیادی از عوامل پیام‌رسانی پاراکرین (*paracrine signaling factors*) وجود دارند که عوامل رشد و تمایز (GDFs) نامیده می‌شوند. اکثر آنها در چهار خانواده طبقه‌بندی می‌شوند که اعضای هر خانواده، مکرراً برای تنظیم تکوین و تمایز ارگان‌ها و دستگاه‌ها به کار می‌روند. علاوه بر آن، عوامل رشد و تمایز (GDFs) مشابه در تمام سلسله جانوران از مگس سرکه (*drosophila*) تا انسان، تکوین ارگان‌ها را تنظیم می‌کنند. چهار گروه عوامل رشد و تمایز (GDFs) سلول عبارتند از: عامل رشد فیبروبلاست (FGF: fibroblast growth factor)، *hedgehog* و خانواده‌های عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا (*transforming growth factor-β*) (TGF-β). هر خانواده از GDFها با گیرنده‌های هم خانواده خود برهم‌کنش دارند و این گیرنده‌ها نیز همانند خود مولکول‌های پیام‌رسان در تعیین نتیجه پیام مهم هستند.

### عوامل رشد فیبروبلاست

دلیل نام‌گذاری اولیه این عوامل به خاطر تحریک رشد





**شکل ۷-۱.** مسیر پیام‌رسانی sonic hedgehog (SHH). A. دیاگرامی از سلول که مپار Patched مولکول (گیرنده) Smoothened را نشان می‌دهد. این مپار شدن باعث بلوک فعالیت پروتئین‌های Gli که به طور طبیعی پیام SHH را انتقال می‌دهد، می‌شود. B. دیاگرامی که اتصال SHH به گیرنده خود یعنی patched را نشان می‌دهد. این اتصال باعث برداشته شدن و حذف مپار Patched مولکول (گیرنده) Smoothened می‌شود. سپس فعال شدن Smoothened باعث تنظیم افزایشی عوامل رونویسی GLI می‌گردد. این عوامل به DNA متصل شده و ژن‌های اثر کننده پایین دست در مسیر SHH را کنترل می‌کند.



عمل می‌کند که یک مولکول مترشحه است که یک شیب غلظت داشته و سلول‌ها را هدایت می‌کند که به چه بافت و ارگانی تمایز یابد. با این حال ما امروزه می‌دانیم که انبوهی از مولکول‌های پیام‌رسان وجود دارند که به طور هماهنگ با هم، تکوین را تنظیم می‌کنند که در این بین SHH اصلی‌ترین مورفوژن از بین بقیه مولکول‌ها است. این پروتئین در تکوین عروق بدن، تشکیل محورهای چپ - راست، تعیین خط میانی بدن، مخچه، سازمان‌دهی عصبی، اندام‌ها، سازمان‌دهی عضلات صاف، قلب، لوله گوارش، حلق، ریه‌ها، پانکراس، کلیه‌ها، مثانه، فولیکول‌های مو، دندان‌ها، تیموسیت‌ها، گوش داخلی، چشم‌ها و جوانه‌های چشایی، یعنی در حقیقت انبوهی از رویدادهای تکوین دخالت دارد. مسیر پیام‌رسانی Sonic در شکل ۷-۱ نشان داده شده است. این پروتئین به گیرنده خود یعنی **Patched (Ptc)** متصل می‌شود. **Patched** پروتئینی است که به طور طبیعی پروتئین شبه گیرنده **Smoothered (Smo)** را مهار می‌کند. با اتصال SHH به Ptc، فعالیت Ptc از بین رفته و مهار از روی Smo برداشته می‌شود. بنابراین Smo فعال شده که در نتیجه آن فعالیت خانواده **GLI (۱ الی ۳)** عوامل رونویسی که بیان ژن‌های هدف را کنترل می‌کند، آغاز و تنظیم می‌شود. اختصاصی بودن بیان SHH در انواع سلول‌های گوناگون توسط اجزای تقویت کننده چندگانه که به طور مستقل رونویسی SHH در سلول‌ها و بافت‌های مختلف را فعال می‌کنند، تنظیم می‌شود.

پروتئین SHH برخی ویژگی‌های منحصر به فردی دارد. به طور مثال، SHH پس از ترجمه شدن شکافته شده و کلسترول (cholesterol) به پایانه C (C-terminus) بخش انتهایی N (N-terminal domain) آن اضافه می‌شود. این اضافه شدن کلسترول باعث می‌شود که SHH به غشای پلاسمایی متصل شود. سپس یک نیمه اسید پالمیتیک (palmitic acid moiety) به پایانه N (N-terminus) اضافه شده و SHH کاملاً عملکردی می‌شود. رهاسازی آن از غشای پلاسمایی توسط پروتئین سرتاسر غشایی (ترانس ممبران) **Dispatched** صورت می‌گیرد که در این حالت SHH یک شیب غلظتی از فعالیت خود به عنوان یک مورفوژن ایجاد می‌کند.

### قطبیت سلولی مسطح: مسیر گسترش همگرا

مسیر قطبیت سلولی مسطح (planar cell polarity)  
[PCP] pathway فرآیند گسترش همگرا (convergent extension)  
را تنظیم می‌کند که در طی آن یک بافت درازتر و

خانواده (bone morphogenetic proteins [BMPs])، اکتیوین (activin family)، عامل مهارکننده مولرین (müllerian inhibiting factor: MIF) یا هورمون ضد مولرین (anti-müllerian hormone) و سایر موارد است. اولین عضو این ابر خانواده،  $TGF-\beta 1$  است که از سلول‌های تغییر یافته توسط ویروس‌ها (virally transformed cells) جدا شده است. اعضای  $TGF-\beta$  برای تشکیل ماتریکس خارج سلولی و شاخه شاخه شدن اپی‌تلیوم که در تکوین ریه، کلیه و غده بزاقی رخ می‌دهد، مهم هستند. خانواده BMP القا کننده تشکیل استخوان است و در تنظیم تقسیم سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی یا آپوپتوزیس (apoptosis) و مهاجرت سلولی و چند عملکرد دیگر نقش دارد.

## سایر مولکول‌های پیام‌رسان پاراکرین

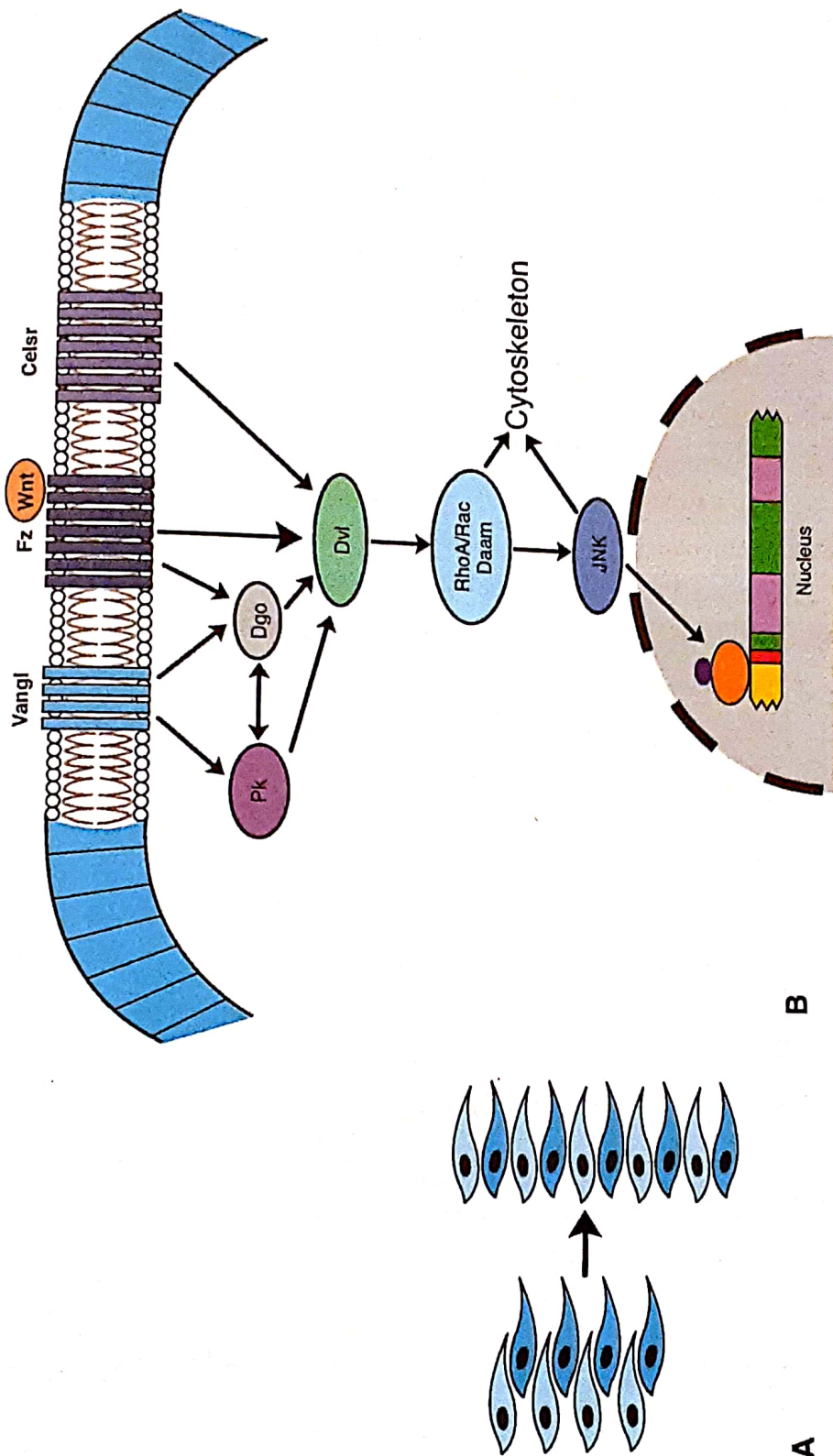
گروه دیگری از مولکول‌های پیام‌رسان پاراکرین در طی دوران تکوین، نوروترانسمیترها (شامل سروتونین، گاما-آمینوبوتیریک اسید (GABA)، اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین) هستند که به عنوان لیگاند عمل کرده و به گیرنده‌ها متصل می‌گردند و همانند پروتئین عمل می‌کنند. این مولکول‌ها فقط نوروترانسمیتر نورون‌ها نیستند، بلکه پیام‌های مهم برای تکوین رویان نیز محسوب می‌شوند. برای مثال سروتونین (5-HT) به عنوان لیگاند برای تعداد زیادی از گیرنده‌ها که اکثر آنها گیرنده‌های متصل به پروتئین G (G protein-coupled receptors) هستند، عمل می‌کند. از طریق این گیرنده‌ها، سروتونین عملکردهای زیادی را در سلول (تکثیر و تمایز سلول) تنظیم کرده و برای تعیین جهت در بدن رویان، گاسترولاسیون، تکوین قلب و سایر روندهای مراحل اولیه تمایز مهم است. همچنین نوراپی‌نفرین از طریق گیرنده‌ها عمل کرده و در روند آپوپتوزیس (apoptosis) یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول در فضای بین انگشتان و سایر انواع سلولی نقش دارد.

## ■ مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی در تکوین

## Sonic Hedgehog: ژن اصلی برای رویان‌زایی

در دوره‌ای که بیولوژی مولکولی پیشرفت چندانی حاصل نکرده بود، رویان‌شناسان بر این باور بودند که یک پیام اصلی (master signal) همه جنبه‌های تکوین رویانی را هدایت می‌کند. این پیام، به عنوان یک **مورفوژن** (morphogen)





**شکل ۸-۱۱.** تصویر شماتیکی از روند گسترش همگرا که در طی آن سلول‌ها در سلول‌های همجوار خود فرو می‌روند تا محور دراز [طولی] بافت افزایش یابد. این روند در طی تولید شدن لوله عصبی در حین نورولاسیون اتفاق می‌افتد. روند گسترش همگرا وابسته به مسیر PCP (سازمان‌دهی مجدد سلول‌ها و صفحات سلولی در صفحه بافتی) است. این مسیر نیز به وسیله مسیر پیام‌رسانی *WNT* غیر استاندارد (غیر معمول) تنظیم می‌شود [B]. *Wnt* به گیرنده خود یعنی Frizzled متصل می‌شود. این گیرنده نیز به همراه دو پروتئین ترانس‌ممبران (عرض غشایی) دیگر تحت عنوان *Celsr* و *Vangl*، مولکول *DISHEVELLED* را فعال می‌کند. سپس Dishevelled از طریق کینازهای *Rho* و *Rac* باعث تنظیم افزایشی کینازهای [JNK] c-Jun N-terminal که تغییرات اسکلت سلولی و اثر کننده‌های پایین دست (شامل عوامل رونویسی) را کنترل می‌کنند، می‌شود.



هیچ پیامبر ثانویه وجود ندارد. بنابراین بخش شکافته شده پروتئین به طور مستقیم وارد هسته شده و به پروتئین متصل شونده به DNA متصل می‌شود به طوری که به طور طبیعی رونویسی ژن‌های هدف Notch را سرکوب می‌کند. اتصال Notch، اثر مهارکنندگی سرکوب کننده را حذف کرده و باعث فعالیت ژن‌های پایین دست می‌شود (شکل ۹-۱).

پیام‌رسانی Notch در تکثیر، آپوپتوز و تغییر از اپی‌تلیوم به مزانشیم دخالت دارد. همچنین این پیام‌رسانی اهمیت به سزایی در تمایز نورونی، تشکیل و اختصاصی شدن عروق خونی (آنژیوژنیزس)، قطعه قطعه شدن (سگمنتاسیون) سومیت‌ها، تکوین سلول‌های بتای ( $\beta$ -cells) پانکراس، تمایز سلول‌های B و T ( $\beta$ -and T-cells) در دستگاه ایمنی، تکوین سلول‌های مویی گوش داخلی و دیواره‌بندی مجرای خروجی قلب دارد. جهش در *JAG1* یا *NOTCH2* باعث ایجاد سندرم آلایز (Alagille syndrome) می‌شود. از ویژگی‌های این سندرم، نقایص مجرای خروجی قلب و ناهنجاری‌های اسکلتی، چشمی، کلیوی و کبدی می‌باشد. جهش *JAG1* با تترالوژی فالوت (یک نقص مجرای خروجی قلب) نیز مرتبط است.

### خلاصه

در طی قرن گذشته، رویان‌شناسی از یک علم مشاهده‌ای به یک علم دربرگیرنده پیشرفت‌های خیره‌کننده مولکولی و تکنولوژیک ارتقاء یافته است. روش‌های مشاهده‌ای و جدید با یکدیگر امکان فهم بهتر خاستگاه تکوین طبیعی و غیرطبیعی و در نتیجه ارائه راه‌های مقابله با نواقص مادرزادی و درمان آنها را فراهم ساخته‌اند. در این راستا، دانش نحوه عملکرد ژن، رویکردهای کاملاً جدیدی را در این علم ایجاد نموده است.

حدود ۲۳۰۰۰ ژن در ژنوم انسان وجود دارد، ولی این ژن‌ها حدود ۱۰۰,۰۰۰ پروتئین را کدگذاری می‌کنند. ژن‌ها در مجموعه‌ای از DNA و پروتئین‌ها قرار دارند که به آنها کروماتین می‌گویند. واحد پایه‌ای ساختار کروماتین، نوکلئوزوم است. کروماتین به طور محکم پیچ خورده است، به طوری که نوکلئوزوم‌ها شبیه دانه‌های تسبیح بر روی رشته DNA قرار می‌گیرند. در این وضعیت به کروماتین، هتروکروماتین می‌گویند. برای انجام رونویسی، DNA باید از روی دانه‌ها باز شود که در این حالت به آن یوکروماتین می‌گویند. ژن‌ها درون رشته‌های DNA قرار داشته و حاوی مناطقی تحت عنوان اگزون‌ها (exons) که می‌توانند به پروتئین‌ها ترجمه شوند و مناطق غیرقابل ترجمه‌ای تحت عنوان اینترون‌ها (introns)

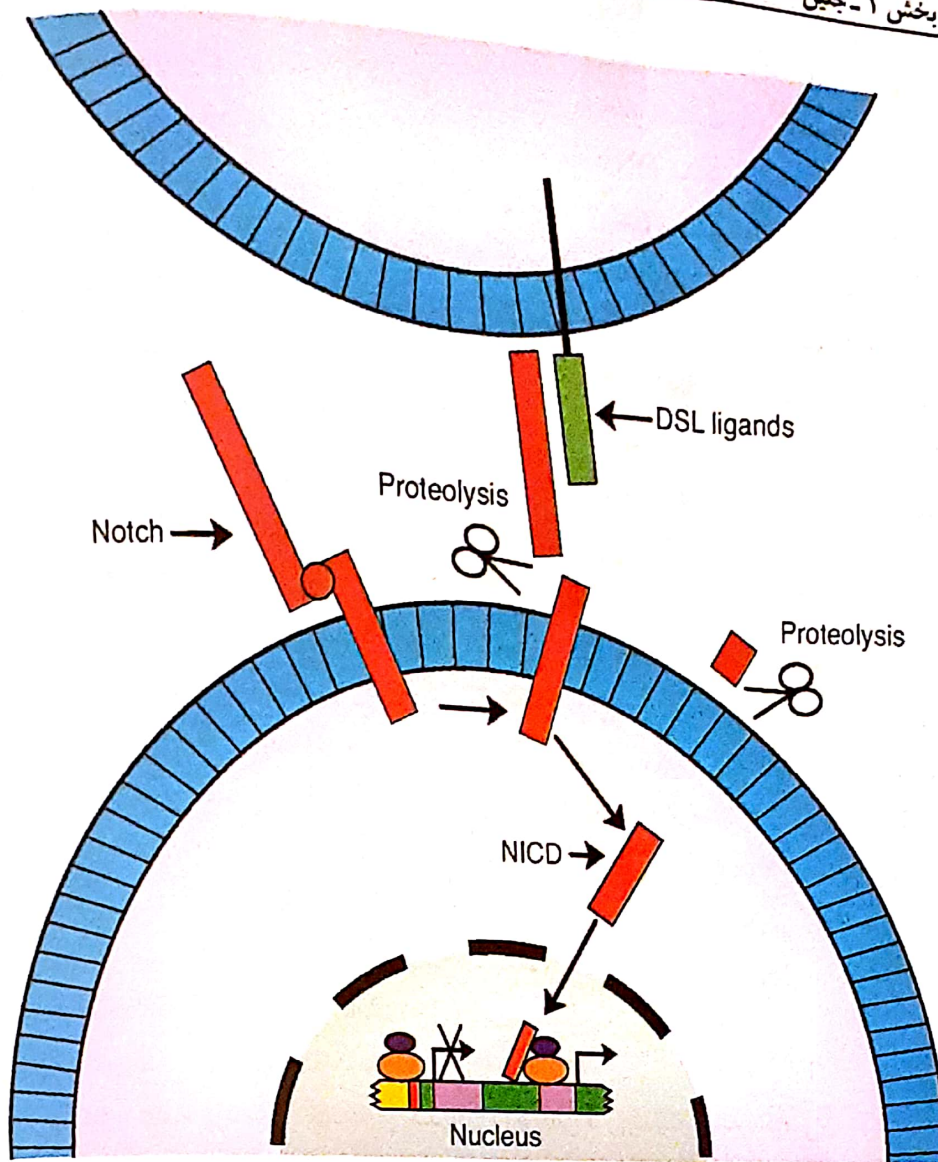
باریک‌تر می‌شود (شکل ۸۸-۱). برای مثال در طی تشکیل لوله عصبی (نورولاسیون)، صفحه عصبی نازک‌تر و طولی‌تر شده و شیار عصبی را بین چین‌های عصبی می‌سازد. به طور مشابهی در طی گاسترولاسیون، سلول‌ها به سمت داخل حرکت کرده و محور رویانی (embryonic axis) طولی می‌شود. مثال‌های دیگر گسترش همگرا شامل طولی شدن مسیر خروجی قلبی و حرکت چین‌های جدار طرفی بدن به سمت خط وسط می‌باشد. گسترش همگرا مستلزم تغییراتی در شکل سلول به همراه حرکت سلول و ارتباطات درهم فرو رونده با سایر سلول‌ها است (شکل ۸۸-۱).

PCP اشاره به سازمان‌دهی دوباره سلول‌ها و صفحات سلولی در صفحه یک بافت دارد. این حالت در روند گسترش همگرا دیده می‌شود. مسیر پیام‌رسانی PCP اساسی، یک مسیر WNT غیرمعمول است. این مسیر شامل گیرنده Wnt به نام Frizzled (Fz) و دو پروتئین عرض‌غشایی دیگر تحت عنوان Celsr و Vangl می‌باشد (شکل ۸۸-۱). این پروتئین‌های عرض‌غشایی به طور اساسی، فعالیت *DISHEVELLED* (*DVL*)، چه به طور مستقیم و یا از طریق اثرکننده‌های پایین دست (downstream effectors) [همانند Prickle (PK) و Diego (Dgo)] را مورد هدف قرار می‌دهد. در عوض *DVL* پیام‌رسانی از طریق کینازهای Rho و Rac را تنظیم می‌کند تا کینازهای c-Jun N-terminal فعال گردند. این مسئله نیز باعث کنترل تغییرات اسکلت سلولی و سایر اثرکننده‌های پایین دست (شامل عوامل رونویسی) می‌شود. جهش در بسیاری از این ژن‌ها (شامل *FZ*, *CELSR*, *VANGL* و *DVL*) منجر به نقایص لوله عصبی در موش‌ها و جهش در ژن‌های *VANGL*، با نقایص لوله عصبی در انسان مرتبط است.

### مسیر Notch

گیرنده‌های عرض‌غشایی Notch به خانواده لیگاندهای عرض‌غشایی *DSL* (*LAG-2 / Serrate / Delta*) متصل می‌شوند. برای این کار می‌بایست سلول‌ها در تماس با هم قرار بگیرند (پیام‌رسانی جوکستاکرین) تا روند پیام‌رسانی انجام شود. در پستانداران چهار عضو خانواده Notch و پنج لیگاند عرض‌غشایی (*Jagged 1 and 2* و *Delta 1 to 3*) وجود دارد. اتصال یکی از این پروتئین‌ها به یک گیرنده Notch باعث ایجاد یک تغییر ساختاری در پروتئین Notch می‌شود، به طوری که بخشی از آن در سمت سیتوپلاسمی غشا پلاسمایی شکافته می‌شود. این مسیر یک مسیر مستقیم است به طوری که در آن





**شکل ۹-۱.** تصویر شماتیک نشان دهنده مسیر پیام‌رسانی Notch گیرنده‌های Notch قرار گرفته بر روی یک سلول به لیگاندی از خانواده DSL [Serrate یا Jagged] که بر روی یک سلول مجاور قرار دارد (پیام‌رسانی جوکستاکرین)، متصل می‌شود. این برهمکنش گیرنده - لیگاند یک آنزیم پروتئولیتیک را فعال می‌کند. این آنزیم نیز پروتئین Notch را بریده (تقسیم کرده) تا برش خارج سلولی (Notch extracellular domain) truncation: NEXT متصل به غشا تولید شود. سپس NEXT توسط آنزیم سکرتاز داخل سلولی (intracellular secretase) (enzyme) بریده (تقسیم) می‌شود. این آنزیم با رها شدن جایگاه داخل سلولی Notch (Notch intracellular domain: NICD) که در حقیقت بخش پیام‌رسان فعال گیرنده اصلی و اولیه است، به وجود می‌آید. NICD به طور مستقیم به هسته جابه‌جا می‌شود. در هسته نیز به سرکوب‌کننده‌های رونویسی متصل شده و فعالیت مهارتی ژن‌های هدف پایین دست مسیر Notch را حذف می‌کند.

اتصال به پروتئین‌های اضافی تحت عنوان عوامل رونویسی (transcription factors) نیاز دارد. متیلاسیون بازهای سیتوزین در ناحیه پیش‌برنده ژن‌ها، آنها را خاموش کرده و مانع انجام رونویسی می‌شود. این فرآیند مسئول غیرفعال شدن کروموزوم X (که در طی آن ژن‌های موجود بر روی یک کروموزوم X جنس مؤنث بیان نمی‌شوند) و همچنین پدیده اثرگذاری ژنی (که در طی آن ژن‌های مادری یا پدری سرکوب می‌شوند) است.

پروتئین‌های مختلفی می‌توانند از یک ژن منفرد در طی

هستند. همچنین یک ژن معمولی، شامل اجزای زیر است:

**منطقه پیش‌برنده (promoter region)** که هنگام شروع رونویسی، RNA پلی‌مراز (RNA polymerase) به آن متصل می‌گردد؛ محل آغاز رونویسی (transcription initiation site) برای قرار دادن اولین اسید آمینه پروتئین؛ کدون انتهایی ترجمه و منطقه غیرترجمه‌ای ۳' که دارای توالی (جایگاه اضافی توالی Poly A) کمک کننده به پایداری mRNA است. RNA پلی‌مراز به منطقه پیش‌برنده که معمولاً حاوی توالی TATA (جعبه TATA) است، متصل می‌گردد. این



گیرنده خود یعنی Patched متصل شد، اثر مهارى Patched را بر روی Smoothed حذف می‌کند. در صورت فعال شدن، Smoothed می‌تواند خانواده GLI از عوامل رونویسی را فعال و تنظیم کند. خانواده GLI نیز پیام‌رسانی پایین دست توسط SHH را کنترل می‌کند. SHH یک عامل قابل انتشار با یک کلسترول متصل شده به خود است که به عنوان یک مورفوژن با ایجاد شیب غلظت (که پاسخ‌های سلول‌ها را تنظیم می‌کند) عمل می‌کند. پیام‌رسانی SHH در بسیاری از رویدادهای تکوین مثل تعیین شدن خط میانی بدن و تقارن چپ - راست و در سازمان دهی بسیاری از ارگان‌های گوناگون شرکت می‌کند.

PCP حرکت سلول‌ها و صفحاتی از سلول‌ها در صفحه یک بافت را تنظیم می‌کند. در حلی این حرکات، سلول‌ها با یکدیگر تماس برقرار کرده و درهم فرو می‌روند (intercalation). به طوری که در اثر آن بافت طولی می‌شود. به این روند طولی شدن، گسترش همگرا گفته می‌شود. این نوع از حرکت سلول‌ها مسئول طولی شدن رویان و لوله عصبی به ترتیب در حلی روندهای کاسترولاسیون و نورولاسیون است. چندین ژن در تنظیم این روند طولی شدن درگیر هستند: ژن‌های WNT و گیرنده آن (FRIZZLED, CELSR, VANGL) که پروتئین‌های عرض غشایی را کد می‌کنند؛ ژن DISHEVELLED که پروتئینی را کد می‌کند که از طریق کینازهای Rho و Rac عمل می‌کند تا اسکلت سلولی را تحت تأثیر قرار دهد؛ و سایر ژن‌های تنظیم کننده حرکات سلولی. جهش‌های این ژن‌ها باعث نقایص عصبی در موش‌ها می‌شود. البته جهش‌های VANGL نیز مرتبط با نقایص مشابهی در انسان هستند.

### پرسش‌ها

۱. مفهوم "توانش به پاسخ (competence to respond)" به عنوان بخشی از روند القا چیست؟ کدام بافت‌ها به طور غالب در القا دخیل هستند؟ دو مثال بیاورید.
۲. تحت شرایط طبیعی، FGFها و گیرنده‌های آنها (FGFRs) مسئول رشد جمجمه و تکوین درزهای جمجمه‌ای هستند. چگونه ممکن است که این مسیرهای پیام‌رسانی مختل شوند؟ آیا این مسیرها از طریق مسیر پیام‌رسانی پاراکرین انجام می‌شوند یا جوکستاکرین؟ آیا می‌توانید مسیری را فرض کنید که در نبود بیان یک FGF به وجود بیاید؟

روند اتصال متناوب تولید شوند. در این روند، با استفاده از اتصال دهنده‌ها (اسپلوروم‌ها)، اینترون‌های مختلفی حذف می‌شوند. پروتئین‌هایی را که بدین وسیله ساخته می‌شوند، ایزوفرم‌های اتصال یا گونه‌های اتصال می‌نامند. همچنین پروتئین‌ها به وسیله تغییرات پس از ترجمه (مثل فسفریلاسیون یا شکافته شدن) تغییر می‌کنند.

القاء روندی است که در آن گروهی از سلول‌ها یا بافت‌ها (القاء کننده) باعث می‌شوند تا گروهی دیگر (پاسخ دهنده) سرنوشت خود را تغییر دهند. این ظرفیت پاسخ را قابلیت یا توانش می‌نامند و باید با همکاری عامل توانش انجام شود. بسیاری از پدیده‌های القاء در اثر برهم‌کنش‌های اپی‌تلیال - مزانشیمال رخ می‌دهند.

مسیرهای تبدیل و انتقال پیام شامل یک مولکول علامت‌دهنده یا لیگاند و یک گیرنده است. معمولاً گیرنده در ضخامت غشاء سلول گسترش یافته و با اتصال به لیگاند مخصوص به خود فعال می‌شود. فعال شدن با توانایی فسفریله کردن سایر پروتئین‌ها که اکثراً به صورت کیناز هستند، صورت می‌گیرد. این فعال شدن، آشناری از فعالیت‌های آنزیمی را در بین پروتئین‌ها به راه می‌اندازد که نتیجه آن، شروع به کار عامل رونویسی برای آغاز بیان ژن است.

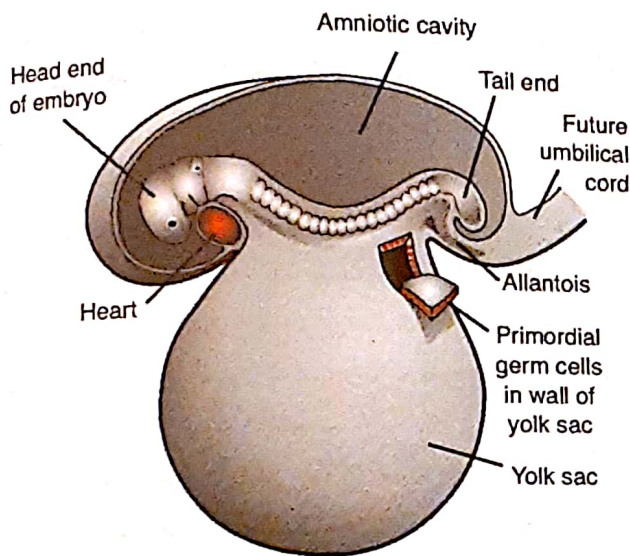
پیام‌رسانی سلول به سلول ممکن است به صورت پاراکرین به وسیله عوامل انتشاری (diffusible factors) و یا جوکستاکرین به وسیله گروهی از عوامل غیرقابل انتشار (nondiffusible factors) انجام گیرد. پروتئین‌های مسئول پیام‌رسانی پاراکرین، عوامل پاراکرین یا عوامل رشد و تمایز (GDFs) نام دارند. چهار خانواده اصلی از GDFها وجود دارد: عوامل رشد فیروبلست (FDFs)، WNTs، Hedgehogs و عوامل رشد تغییر شکل دهنده بتا (TGF- $\beta$ s). علاوه بر پروتئین‌ها، نوروترانسمیترهایی مثل سروتونین (5-HT) و نوراپی‌نفرین نیز در پیام‌رسانی پاراکرین عمل می‌کنند و به عنوان لیگاند به گیرنده‌ها متصل شده و باعث ایجاد پاسخ‌های سلولی ویژه‌ای می‌شوند. عوامل جوکستاکرین ممکن است شامل محصولات ماتریکس خارج سلولی، لیگاندهای متصل به سطح سلولی و ارتباطات مستقیم سلول به سلول باشند.

مسیرهای پیام‌رسانی سلولی فراوانی وجود دارند که در تکوین مهم هستند. دو تا از این مسیرها کلیدی بوده که در آنها SHH و مسیر WNT غیرمتعارف (noncanonical WNT pathway) [که البته بهتر است مسیر PCP نامیده شود که گسترش همگرا را تنظیم می‌کند] دخیل هستند. همچنین SHH یک ژن اصلی است و وقتی محصول پروتئینی این ژن به



## گامتوژنیزیس: تبدیل شدن سلول‌های زایا به گامت‌های نر و ماده

### ■ سلول‌های زایای بدوی



**شکل ۲-۱.** یک رویان در انتهای هفته سوم که محل سلول‌های زایای بدوی (PGCs) در دیواره کیسه زرده را نزدیک به محل اتصال طناب نافی آینده نشان می‌دهد. این سلول‌ها از این محل به گنادهای در حال تکوین مهاجرت می‌کنند.

بنیادی پرتوان (pluripotent stem cells) به وجود می‌آیند. این سلول‌ها می‌تواند به هر یک از سه لایه زایا یا مشتقات آنها، تمایز یابند. برخی از شواهد نشان می‌دهند که سلول‌های زایای بدوی که از مسیرهای طبیعی مهاجرت خود منحرف شده‌اند، مسئول ایجاد برخی از این تومورها هستند (شکل ۲-۲). منبع دیگر تراتوم‌ها سلول‌های اپی‌بلاست در حال مهاجرت از شیار اولیه (primitive streak) در طی روند گاسترولاسیون (gastrulation) است (شکل ۵-۹ را ببینید).

تکوین (development) با لقاح (fertilization) آغاز می‌گردد. لقاح روندی است که در آن گامت (gamete) نر [اسپرم (sperm)] و گامت ماده [اووسیت (oocyte)] با هم یکی شده و تخم (zygote) را به وجود می‌آورند. گامت‌ها از سلول‌های زایای بدوی (primordial germ cells) [PGCs] مشتق می‌شوند. این سلول‌ها که در اپی‌بلاست (epiblast) در طی هفته دوم تکوین یافته، در طی گاسترولاسیون از طریق شیار اولیه حرکت کرده و به سمت دیواره کیسه زرده (yolk sac) مهاجرت می‌کنند (شکل ۲-۱). در طی هفته چهارم، PGCها شروع به مهاجرت از کیسه زرده به سمت غدد تناسلی (گنادها) در حال تکوین می‌کنند و در پایان هفته پنجم به آنجا می‌رسند. تقسیمات میتوزی، تعداد آنها را در حین مهاجرت و نیز هنگام رسیدن به غدد تناسلی (گنادها)، افزایش می‌دهد. در هنگام آماده شدن برای لقاح، سلول‌های زایا با انجام گامتوژنیزیس (gametogenesis) که شامل تقسیمات میوز است (در این نوع تقسیم تعداد کروموزوم‌ها کاهش می‌یابند) و با تمایز سلولی (cytodifferentiation) بلوغ خود را کامل می‌کنند.

### نکات بالینی

#### سلول‌های زایای بدوی و تراتوم‌ها

تراتوم‌ها (teratomas) تومورهایی با منشأ مورد بحث و جدل هستند که اغلب حاوی انواعی از بافت‌ها مثل استخوان، مو، عضله، بافت اپی‌لیال لوله گوارش و غیره می‌باشند. فرض بر این است که این تومورها از سلول‌های



ارث می‌رسد. بنابراین، هر گامت حاوی تعداد فرد [هاپلوئید (haploid)] ۲۳ کروموزوم بوده که یکی شدن گامت‌ها در طی لقاح عدد زوج (دیلوئید) ۴۶ را باز می‌گرداند.

### میتوز

میتوز (mitosis) روندی است که در طی آن یک سلول به دو سلول دختر که از نظر ژنتیکی شبیه سلول والد هستند، تقسیم می‌گردد (شکل ۲-۳). هر سلول دختر مجموعه کاملی از ۴۶ کروموزوم را دریافت می‌کند. قبل از اینکه یک سلول وارد میتوز شود، هر کروموزوم داکسی ریبونوکلیک اسید (DNA) خود را دو برابر می‌کند (همانندسازی). در طی این مرحله کروموزوم‌ها بسیار طویل بوده و به طور گسترده‌ای در تمام هسته پخش هستند، به طوری که به وسیله میکروسکوپ نوری قابل تشخیص نیستند. با آغاز میتوز، کروموزوم‌ها شروع به پیچ خوردن کرده و منقبض و متراکم می‌شوند؛ این اتفاقات نشان‌دهنده شروع پروفاز (prophase) هستند. در پروفاز هر کروموزوم حاوی دو زیر مجموعه موازی هم به نام کروماتید (chromatid) است که در یک منطقه مشترک متعلق به هر دو کروماتید به نام سانترومر (centromere) به یکدیگر متصل می‌گردند. در تمام طول مدت پروفاز، کروموزوم‌ها متراکم‌تر، کوتاه‌تر و ضخیم‌تر می‌شوند (شکل ۲-۳A). کروماتیدها فقط در پرومتافاز (prometaphase) قابل تشخیص هستند (شکل ۲-۳B). در طی متافاز (metaphase)، کروموزوم‌ها در صفحه استوایی ردیف می‌شوند، به طوری که ساختار دو تایی آنها به خوبی قابل مشاهده می‌گردد (شکل ۲-۳C). هر کروموزوم به میکروتوبول‌هایی (microtubules) که از سانترومر تا سانتریول (centriole) کشیده شده‌اند، متصل می‌شود. این میکروتوبول‌ها دوک میتوزی (mitotic spindle) را تشکیل می‌دهند. به محض این که سانترومر هر کروموزوم تقسیم می‌شود، آنافاز (anaphase) آغاز شده و با مهاجرت کروماتیدها به قطب‌های مخالف دوک ادامه می‌یابد. در نهایت در طی تلوفاز (telophase)، کروموزوم‌ها باز شده و طویل می‌گردند. غشاء هسته نیز بازسازی و سیتوپلاسم تقسیم می‌شود (شکل ۲-۳D-F). هر سلول دختر، نیمی از تمام موارد کروموزومی دو برابر شده را دریافت می‌کند تا تعداد مشابه کروموزوم‌های سلول مادری حفظ شود.

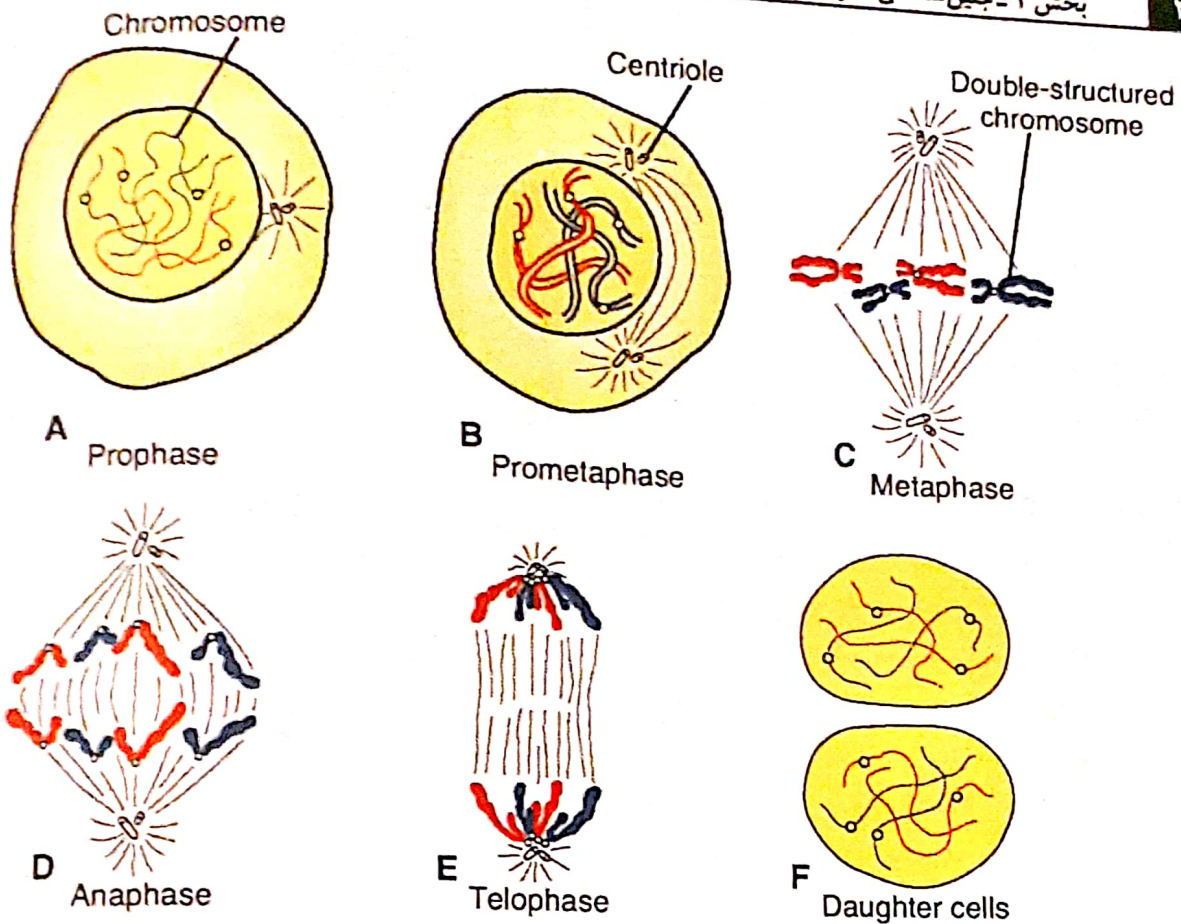


**شکل ۲-۲.** تراتوم دهانی - حلقی. ممکن است این تومورها از سلول‌های زایای بدوی یا سلول‌های اپی‌بلاست (فصل ۵ را ببینید) که هر دو از نوع سلول‌های پرتوان (pluripotent) هستند، ایجاد گردند. بافت‌های درون تومور شامل مشتقات هر سه لایه زایا بوده و ممکن است حاوی لوله گوارش، استخوان، پوست، دندان و غیره باشند.

### ■ تئوری کروموزومی توارث

صفات یک فرد به وسیله ژن‌های خاصی بر روی کروموزوم‌های به ارث رسیده از پدر و مادر او تعیین می‌گردند. حدود ۲۳۰۰۰ ژن بر روی ۴۶ کروموزوم انسان وجود دارد. ژن‌های موجود در یک کروموزوم مشابه تمایل دارند تا با یکدیگر به ارث برسند و به همین دلیل تحت عنوان ژن‌های مرتبط (linked genes) شناخته می‌شوند. در سلول‌های پیکری (somatic)، کروموزوم‌ها به صورت ۲۳ جفت مشابه یا همولوگ (homologous) قرار گرفته‌اند تا عدد زوج [دیلوئید (diploid)] ۴۶ را تشکیل دهند. ۲۲ جفت کروموزوم اتوزوم (autosome) و یک جفت کروموزوم جنسی (sex chromosome) وجود دارد. اگر جفت کروموزوم جنسی XX باشد، فرد از نظر ژنتیکی مؤنث و اگر XY باشد، فرد از نظر ژنتیکی مذکر است. یکی از کروموزوم‌های هر جفت کروموزومی از گامت مادری (اووسیت) و دیگری از گامت پدری (اسپرم) به





**شکل ۲-۳.** مراحل مختلف میتوز. در پروفاز، کروموزوم‌ها به صورت نوارهای باریکی قابل رؤیت هستند. کروماتیدهای مضاعف شده در متافاز به صورت واحدهای منفرد قابل رؤیت هستند. در هیچ زمانی از تقسیم، کروموزوم‌ها با هم جفت نمی‌شوند. **آبی:** کروموزوم‌های پدری. **قرمز:** کروموزوم‌های مادری.

### میوز

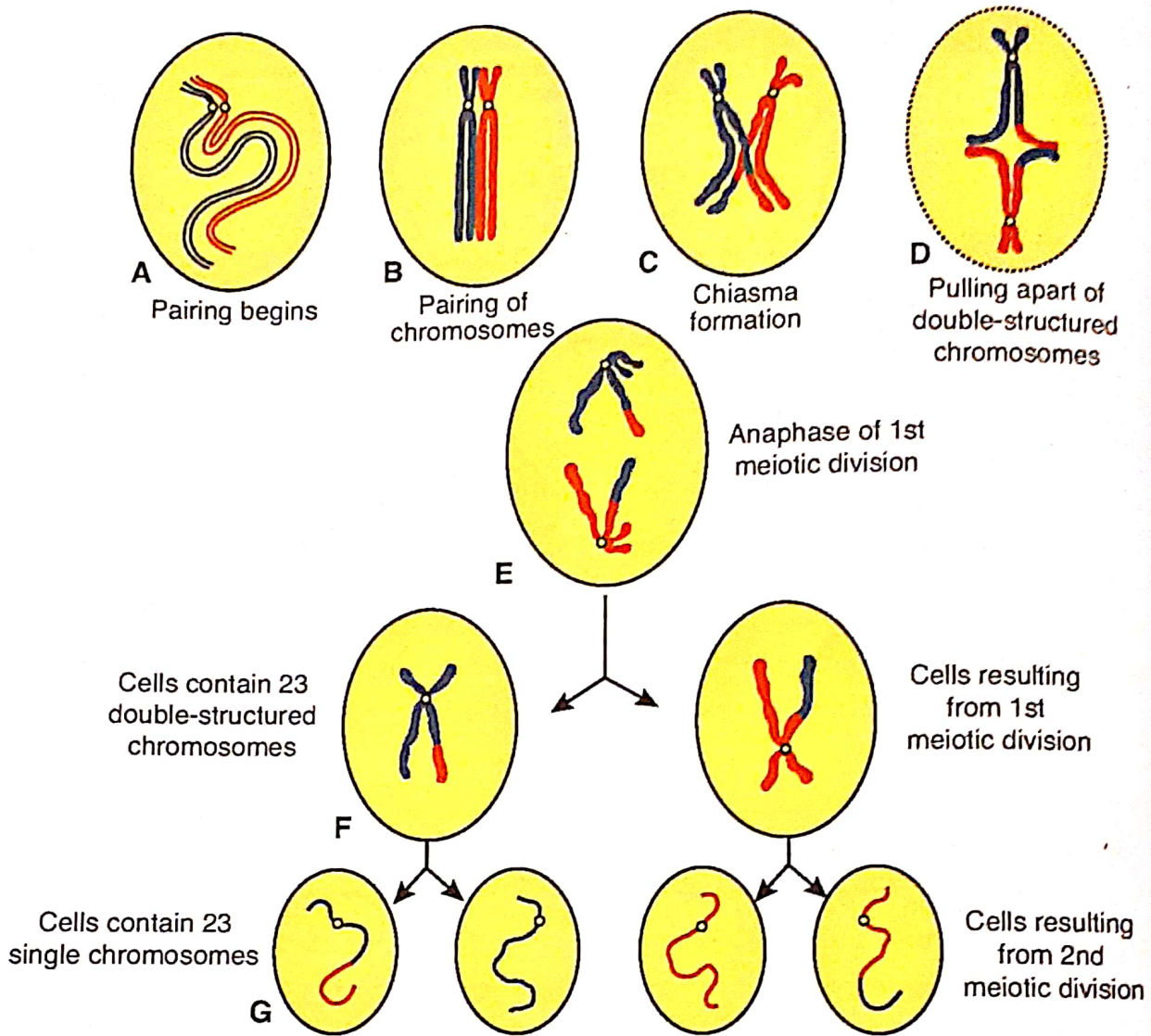
**میوز (meiosis)** یک روند تقسیم سلولی است که در سلول‌های زایا (germ cells) اتفاق می‌افتد تا گامت‌های نر و ماده (به ترتیب سلول‌های اسپرم و تخمک) به وجود بیایند. میوز نیاز به دو مرحله تقسیم سلولی دارد (**میوز I و میوز II**) تا تعداد کروموزوم‌ها به تعداد هاپلوئید (۲۳) کاهش یابد (شکل ۲-۴). همانند میتوز، سلول‌های زایای نر و ماده [اسپرماتوسیت‌ها (spermatocytes) و اووسیت‌های اولیه (primary oocytes)] در ابتدای میوز DNA خود را دو برابر نموده که در نتیجه آن، هر یک از ۴۶ کروموزوم به صورت کروماتیدهای خواهری، مضاعف می‌شوند. ولی برخلاف میتوز، کروموزوم‌های مشابه (homologous chromosomes) در طی روند جفت شدن (synapsis) با هم جفت می‌شوند. این جفت شدن در همه کروموزوم‌ها به جز در مورد کروموزوم‌های

XY، به طور دقیق و نقطه به نقطه انجام می‌گیرد. سپس جفت‌های مشابه بین دو سلول دختر تقسیم می‌گردند و در نتیجه تعداد کروموزوم‌ها از دیپلوئید به هاپلوئید کاهش می‌یابد. به فاصله کوتاهی پس از آن در میوز II کروماتیدهای خواهری از هم جدا می‌شوند. در نتیجه هر گامت حاوی ۲۳ کروموزوم خواهد بود.

### تبادل متقاطع

**تبادل‌های متقاطع (crossovers)** از اتفاقات مهم میوز I است که در طی آن، قطعات کروماتیدی بین کروموزوم‌های مشابه جفت شده تبادل می‌یابند (شکل ۲-۴C). قطعات کروماتیدها شکسته شده و در حین جدا شدن کروموزوم‌های مشابه، رد و بدل می‌شوند. در هنگام جدا شدن کروموزوم‌ها از یکدیگر نقاط تبادل به طور موقت به هم متصل باقی مانده و ساختار X شکل به نام کیاسما (chiasma) را تشکیل می‌دهند (شکل ۲-۴C).





**شکل ۲-۲.** تقسیمات میوز اول و دوم. **A.** کروموزوم‌های همولوگ به یکدیگر نزدیک می‌شوند. **B.** کروموزوم‌های همولوگ جفت می‌شوند و هر عضو از جفت آنها، دارای دو کروماتید است. **C.** جفت کروموزوم‌های همولوگ نهایی، قطعات کروماتیدی را با هم مبادله می‌کنند (تبادل متقاطع). به کیاسما (محل تقاطع) توجه کنید. **D.** کروموزوم‌های دارای ساختار مضاعف از هم دور می‌شوند. **E.** آنافاز تقسیم اول میوز. **F, G.** در طی تقسیم دوم میوز، سائرومر کروموزوم‌های دارای ساختار مضاعف تقسیم می‌شود. در هنگام تکمیل تقسیم، کروموزوم‌های هر یک از چهار سلول دختر با یکدیگر متفاوت هستند.

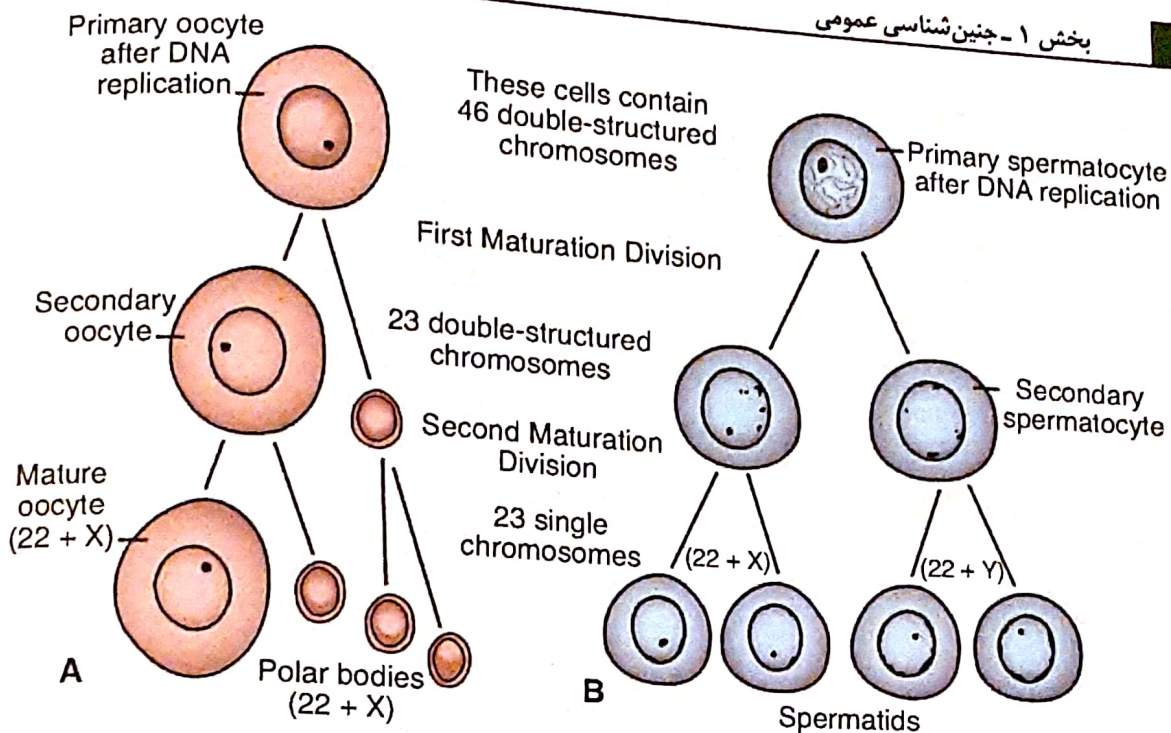
▣ تبادل متقاطع که باعث بازپخش مواد ژنتیکی می‌شود.  
 ▣ توزیع تصادفی کروموزوم‌های مشابه در سلول‌های دختر

▣ هر سلول زایا حاوی تعداد هاپلوئیدی از کروموزوم‌ها خواهد بود که پس از لقاح، تعداد کروموزوم‌ها به حالت دیپلوئید (۴۶ کروموزوم) باز خواهد گشت.

حدود ۳۰ الی ۴۰ تبادل متقاطع (یک یا دو عدد در هر کروموزوم) در هر تقسیم میوز I صورت می‌گیرد که بیشترین آنها بین زن‌هایی است که دور از یکدیگر در یک کروموزوم قرار گرفته‌اند. در نتیجه تقسیمات میوزی:

▣ تنوع ژنتیکی به وسیله موارد زیر تشدید می‌یابد:





**شکل ۲-۵.** وقایع تقسیمات اول و دوم میوز. A. سلول زایای اولیه ماده (اووسیت اولیه) تنها یک گامت بالغ یا همان اووسیت بالغ را تولید می‌کند. B. سلول زایای اولیه نر (اسپرماتوسیت اولیه) چهار اسپرماتید تولید می‌کند که همه آنها به اسپرماتوزون‌ها تبدیل می‌شوند.

دریافت کرده و در طی مراحل بعدی تکوین از بین می‌روند. به طور مشابهی، یک اسپرماتوسیت اولیه به چهار سلول دختر تبدیل می‌گردد (دو سلول با ۲۲ کروموزوم به اضافه ۱ کروموزوم X و دو سلول با ۲۲ کروموزوم به اضافه یک کروموزوم Y) (شکل ۲-۵B). ولی برخلاف اووسیت، هر چهار سلول به گامت‌های بالغ تبدیل می‌شوند.

### اجسام قطبی

در طی میوز، یک اووسیت اولیه به چهار سلول دختر که هر یک ۲۲ کروموزوم به اضافه ۱ کروموزوم X دارند، تبدیل می‌شود (شکل ۲-۵A). ولی فقط یکی از این چهار سلول به گامت بالغ (اووسیت) تبدیل می‌گردد. سه سلول دیگر **اجسام قطبی** (polar bodies) را می‌سازند. اجسام قطبی سیتوپلاسم اندکی

### نکات بالینی

کروموزومی شدید دارند. شایع‌ترین ناهنجاری‌های کروموزومی در سقط‌ها،  $45, X$  (سندرم ترنر [Turner syndrome])، تریپلوئیدی (triploidy) و تریزومی ۱۶ (trisomy 16) می‌باشند. ناهنجاری‌های کروموزومی مسئول ۱۰ درصد نواقص شدید مادرزادی و جهش‌های ژنی (gene mutations) مسئول ۸ درصد ناهنجاری‌ها هستند.

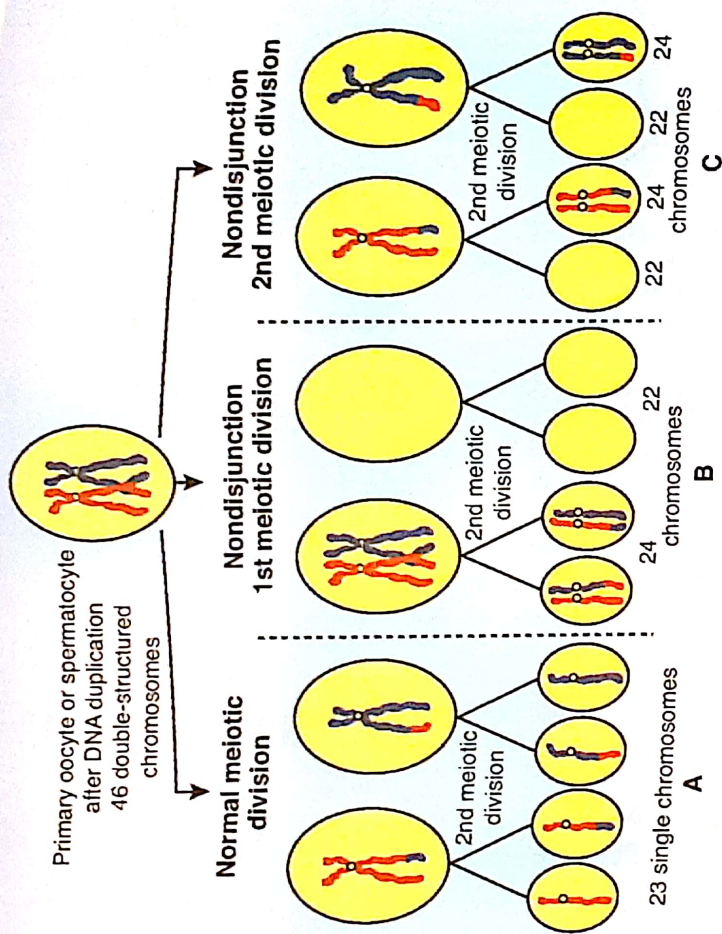
### ناهنجاری‌های مربوط به تعداد کروموزوم‌ها

سلول پیکری (سوماتیک) یک انسان طبیعی حاوی ۴۶ کروموزوم و گامت طبیعی حاوی ۲۳ کروموزوم می‌باشد.

### نواقص مادرزادی و سقط‌های خودبه‌خودی: عوامل کروموزومی و ژنتیکی

**ناهنجاری‌های کروموزومی (chromosomal abnormalities)** که ممکن است در تعداد (numerical) یا ساختار (structural) کروموزوم‌ها رخ دهند، علل مهم نواقص مادرزادی و سقط‌های خودبه‌خودی هستند. تخمین زده می‌شود که ۵۰ درصد حاملگی‌ها به سقط خودبه‌خودی منجر می‌شوند، به طوری که ۵۰ درصد از این سقط‌ها نیز دارای ناهنجاری‌های شدید کروموزومی هستند. بنابراین حدود ۲۵ درصد حاملگی‌ها، یک نقص





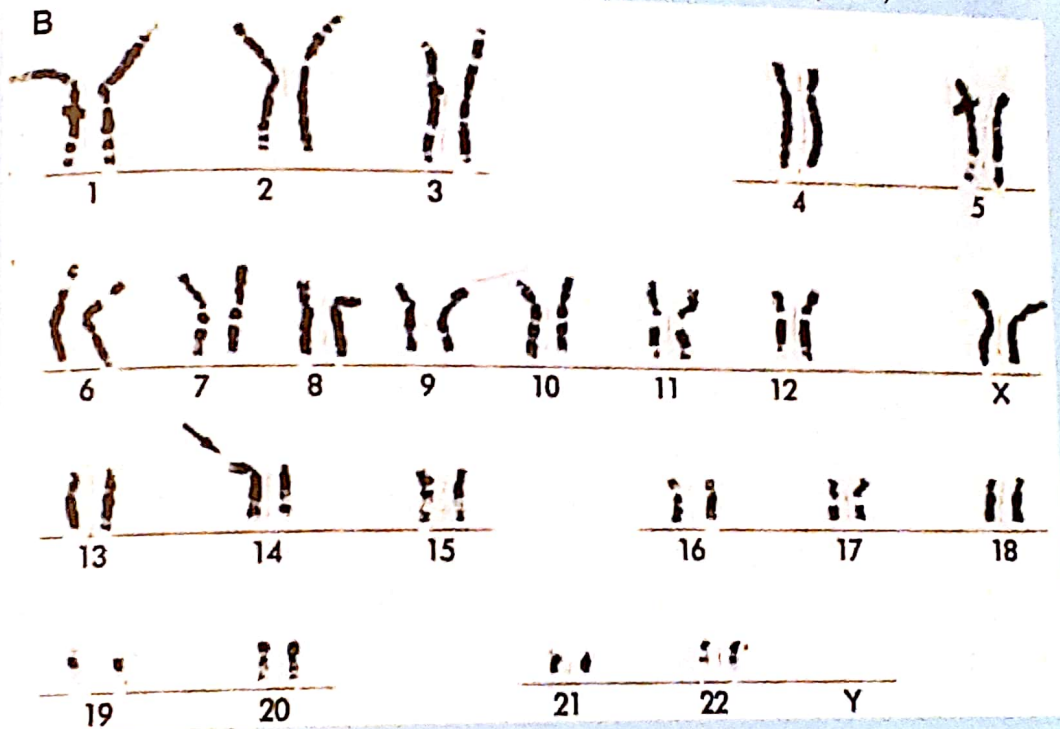
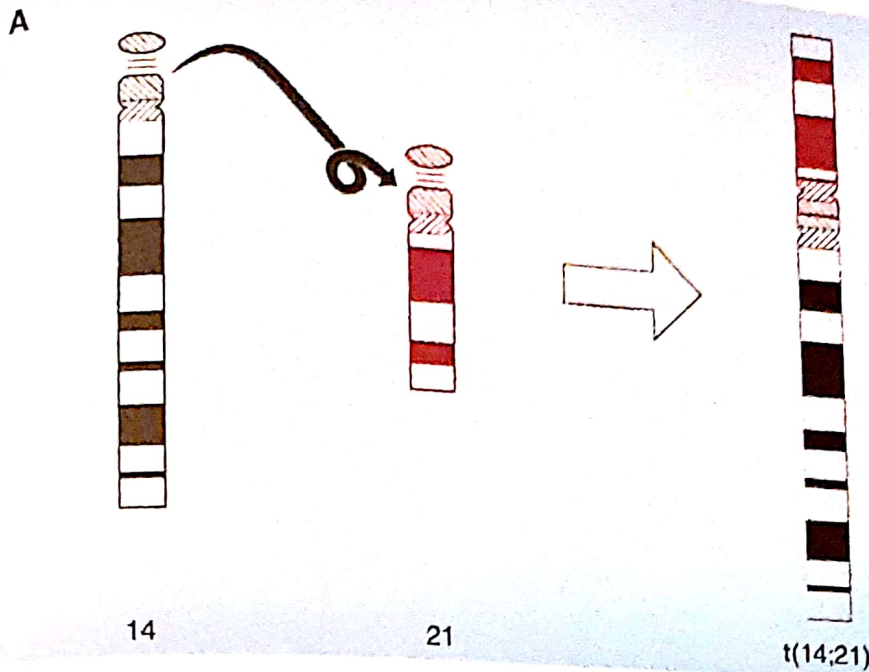
شکل ۶-۲. A. تقسیمات بلوغ طبیعی. B. عدم انفصال در تقسیم اول میوز. C. عدم انفصال در تقسیم دوم میوز.

دیگر ۲۲ کروموزوم دریافت می کند (به جای اینکه ۲۳ کروموزوم طبیعی داشته باشند). وقتی در لقاح، گامت حاوی ۲۳ کروموزوم با گامت حاوی ۲۴ یا ۲۲ کروموزوم ترکیب شود، نتیجه لقاح فردی با ۴۷ کروموزوم (تریزومی) و یا ۴۵ کروموزوم (مونوزومی) خواهد بود. عدم انفصال که می تواند در طی تقسیمات میوزی اول یا دوم سلول های زایا رخ دهد، ممکن است کروموزوم های اتوزوم یا جنسی را درگیر کند. در زنان، بروز ناهنجاری های کروموزومی از جمله عدم انفصال، با افزایش سن، به خصوص از ۳۵ سالگی به بالا، افزایش می یابد.

گاهی اوقات عدم انفصال در طی تقسیم میتوز (عدم انفصال میتوزی) یک سلول رو یانی، در حین تقسیمات اولیه سلولی رخ می دهد. چنین شرایطی **موزائیسیم** (mosaicism) را ایجاد می کند که در آن، برخی از سلول ها دارای تعداد غیر طبیعی کروموزوم و برخی دیگر حاوی تعداد طبیعی کروموزوم هستند. افراد مبتلا بر حسب تعداد سلول های درگیر و توزیع آنها ممکن است خصوصیات کم یا زیادی از

سلول های پیکری، دیپلوئید یا  $2n$  و گامت های طبیعی، هاپلوئید یا  $n$  کروموزومی هستند. یوپلوئید (euploid) به هرگونه ضریب صحیح  $n$  اشاره دارد، مثل دیپلوئید یا تریپلوئید. آنیپلوئید (aneuploid) به هر تعداد کروموزومی که یوپلوئید نباشد، اشاره دارد و معمولاً زمانی استفاده می شود که یا یک کروموزوم اضافی وجود داشته باشد [تریزومی (trisomy)] و یا یک کروموزوم حذف شده باشد [مونوزومی (monosomy)]. ناهنجاری های تعداد کروموزوم ها ممکن است از تقسیمات میوزی یا میتوزی ناشت گرفته باشند. در میوز، دو عضو یک جفت از کروموزوم های مشابه، به طور طبیعی در طی تقسیم اول میوز جدا می شوند که در نتیجه آن هر سلول دختر یک کروموزوم از هر جفت کروموزوم را دریافت می کند (شکل ۶-۲). ولی گاهی اوقات این جدا شدن صورت نمی گیرد (عدم انفصال (nondisjunction)) و هر دو عضو یک جفت به رو ن یک سلول می روند (شکل ۶-۲B,C). در نتیجه عدم





**شکل ۲-۷. A.** جابجایی بازوی بلند کروموزوم ۱۴ و ۲۱ در محل سانترومر. از بین رفتن بازوی کوتاه از نظر بالینی اهمیتی ندارد و افراد درگیر از نظر بالینی طبیعی هستند. اما این افراد مستعد داشتن فرزندی با جابجایی‌های کروموزومی نامتعادل می‌باشند. **B.** کاریوتیپ جابجایی کروموزوم ۲۱ بر روی ۱۴ که باعث ایجاد سندرم داون می‌شود.

مجدد بین دو کروموزوم صورت می‌گیرد ولی هیچ ماده ژنتیکی اصلی از دست نمی‌رود و افراد طبیعی هستند. البته جابه‌جایی‌ها ممکن است نامتوازن (unbalanced) نیز باشند که در این صورت قسمتی از کروموزوم از بین می‌رود و فنوتیپ متفاوتی ایجاد می‌شود. برای مثال، جابجایی‌های

یک سندرم خاص را نشان دهند. گاهی اوقات، کروموزوم‌ها شکسته شده و قطعات یک کروموزوم به کروموزوم دیگری می‌چسبند. چنین جابجایی‌هایی (translocations) ممکن است متوازن (balanced) باشند که در این حالت، شکسته شدن و اتصال





شکل ۸-۲. کاریوتیپ تریزومی ۲۱: سندرم داون.

۲-۹). همچنین این افراد از شانس بیشتری در ابتلا به لوسمی رشد یابنده (developing leukemia)، عفونت‌ها، اختلال عملکرد تیروئید و پیری زودرس برخوردار هستند. علاوه بر این در افراد مبتلا به سندرم داون شیوع آلزایمر و آغاز زود هنگام آن شایع است. در ۹۵ درصد موارد، این سندرم به علت تریزومی ۲۱ که نتیجه عدم انفصال میوزی است، به وجود می‌آید و در ۷۵ درصد موارد، عدم انفصال در طی تشکیل اووسیت رخ می‌دهد. بروز سندرم داون، حدوداً ۱ مورد در هر ۲۰۰۰ حاملگی برای زنان زیر ۲۵ سال است. این خطر در سن ۳۵ سالگی مادر به ۱ مورد در هر ۳۰۰ حاملگی و در سن ۴۰ سالگی به ۱ مورد در هر ۱۰۰ حاملگی افزایش می‌یابد.

در حدود ۴ درصد موارد سندرم داون، یک جابجایی نامتوازن بین کروموزوم ۲۱ و کروموزوم ۱۳، ۱۴، ۱۵ یا ۲۱ وجود دارد (شکل ۷-۲). ۱ درصد نهایی نیز به وسیله موزائیسیم ناشی از عدم انفصال میوزی به وجود می‌آیند.

نامتوازن بین بازوهای بلند کروموزوم‌های ۱۴ و ۲۱ در طی میوز یا با گامت‌هایی با نسخه اضافی از کروموزوم ۲۱ تولید می‌کنند که یکی از علل سندرم داون (down syndrome) می‌باشند (شکل ۷-۲). جابجایی‌ها به طور ویژه در بین کروموزوم‌های ۱۳، ۱۴، ۱۵، ۲۱ و ۲۲ شایع هستند، زیرا آنها در حین روند میوز در کنار هم تجمع می‌یابند.

### تریزومی ۲۱ (سندرم داون)

سندرم داون به علت وجود یک نسخه اضافی از کروموزوم ۲۱ (تریزومی ۲۱) ایجاد می‌شود (شکل ۸-۲). ویژگی‌های کودکان مبتلا به سندرم داون شامل موارد زیر است: عقب‌ماندگی رشد، درجات مختلفی از ناتوانی ذهنی، ناهنجاری‌های جمجمه‌ای - صورتی که شامل چشم‌های مایل رو به بالا، چین‌های اپیکانتال (چین‌های پوستی اضافه در گوشه داخلی چشم‌ها)، صورت پهن و گوش‌های کوچک؛ نواقص قلبی و شلی عضلانی (هیپوتونی) (شکل





**شکل ۹-۲. A.** کودک مبتلا به سندرم داون. به صورت صاف و پهن، شیارهای مایل پلکی و زبان بیرون زده توجه کنید. کودکان مبتلا به سندرم داون معمولاً در جاتی از ناتوانی ذهنی را نیز داشته و بسیاری از آنها دچار نقایص عصبی هستند. **B.** یک مشخصه دیگر این کودکان دست پهن با یک شیار عرضی منفرد به نام شیار میمونی (simian crease) است.

(palate) و نواقص چشم مثل کوچکی چشم (microphthalmia)، عدم وجود چشم (anophthalmia) و شکاف چشم (coloboma) می باشند (شکل ۱۱-۲). بروز این ناهنجاری حدوداً ۱ مورد در هر ۲۰,۰۰۰ تولد زنده است و بیش از ۹۰ درصد نوزادان در اولین ماه پس از تولد می میرند و حدود ۵ درصد از آنها تا یک سالگی زنده می مانند.

### سندرم کلاین فلتز

ویژگی های بالینی سندرم کلاین فلتز (Klinefelter syndrome) که فقط در مردان (که با روش آمینوستز تشخیص داده می شود) دیده می شود، شامل عقیمی (sterility)، آتروفی بیضه ها (testicular atrophy)، هیالینی شدن لوله های منی ساز (seminiferous tubules) و معمولاً زنانه شدن پستان ها (gynecomastia) می باشند. سلول ها ۴۷ عدد کروموزوم دارند. کروموزوم های جنسی به صورت XXY هستند. جسم کروماتین جنسی (sex chromatin body) یا جسم بار (Barr body) که در اثر متراکم شدن کروموزوم X غیرفعال شکل می گیرد، در ۸۰ درصد موارد یافت می شود. جسم بار در جنس مؤنث به طور طبیعی و در اثر غیرفعال شدن طبیعی یکی از

این افراد دارای سلول هایی با تعداد طبیعی کروموزوم و تعدادی سلول آنپلوئید هستند. این افراد ممکن است خصوصیات کم یا زیادی از سندرم داون را بروز دهند.

### تریزومی ۱۸

مبتلایان به تریزومی ۱۸ دارای ویژگی های زیر هستند: ناتوانی ذهنی، نواقص مادرزادی قلب، پایین بودن گوش ها و فلکشن انگشتان و دست ها (شکل ۱۰-۲). علاوه بر این اغلب مبتلایان دارای چانه کوچک (micrognathia)، ناهنجاری های کلیوی، به هم چسبیده بودن انگشتان (syndactyly) و بدشکلی های دستگاه اسکلتی هستند. بروز این تریزومی حدوداً ۱ مورد در هر ۵۰۰۰ نوزاد است. ۸۵ درصد بیماران در فاصله بین هفته دهم حاملگی تا زمان تولد (term) می میرند. البته بیماران متولد شده زنده، معمولاً تا ۲ ماهگی می میرند و حدود ۵ درصد آنها تا یک سالگی زنده می مانند.

### تریزومی ۱۳

اصلی ترین ناهنجاری های تریزومی ۱۳، ناتوانی ذهنی، هسولوپروزنسفال (holoprosencephaly)، نواقص مادرزادی قلب، کری، شکاف لب و کام (cleft lip and





**شکل ۱۱-۲.** نوزاد مبتلا به تریزومی ۱۳. به شکاف دوطرفه لب، پیشانی برجسته و فقدان چشم‌ها (آنوفتالمیا) توجه کنید.



**شکل ۱۰-۲.** کودک مبتلا به تریزومی ۱۸. به محل قرارگیری پایین گوش‌ها، دهان کوچک، نقص در مندیل (میکروگناتی)، دست‌های خم شده و فقدان و/یا هیپوپلازی رادیوس و اولنا توجه کنید.

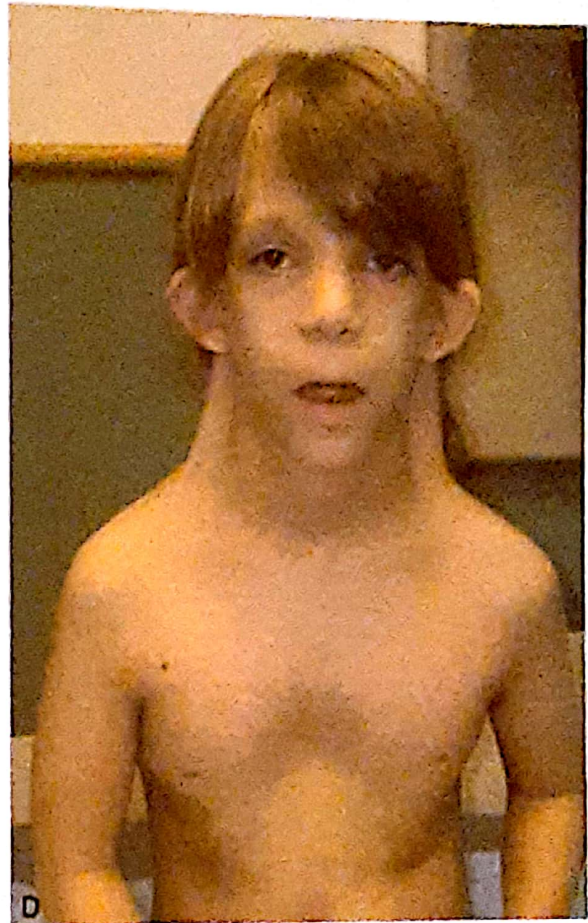
مونوزومی است که مبتلایان آن زنده می‌مانند. با این وجود ۹۸ درصد تمام جنین‌های مبتلا به این سندرم، به طور خودبه‌خودی سقط می‌شوند. تعداد کمی از مبتلایان که زنده می‌مانند، در ظاهر قیافه‌ای کاملاً زنانه دارند (شکل ۱۲-۲) و به وسیله عدم وجود تخمدان‌ها [دیس‌ژنری گنادی (gonadal dysgenesis)] و قد کوتاه مشخص می‌گردند. سایر ناهنجاری‌های متداول مرتبط شامل گردن پره‌دار (webbed neck)، ادم لنفاوی اندام‌ها، بدشکلی‌های اسکلتی و قفسه سینه پهن با فاصله بیش از حد نوک پستان‌ها از هم می‌باشند. حدود ۵۵ درصد زنان مبتلا، به علت عدم انفصال از نظر کروموزوم X مونوزومیک بوده و جسم کروماتین ندارند. در ۸۰ درصد این زنان، علت بیماری عدم انفصال در گامت نر است. در مابقی زنان دلیل سندرم ترنر ناهنجاری‌های ساختاری کروموزوم X یا عدم انفصال میتوزی منتج به موزائیسیم می‌باشد.

کروموزوم‌های X دیده می‌شود. بروز سندرم کلاین فلتر حدوداً ۱ مورد در هر ۵۰۰ مرد است. عدم انفصال کروموزوم‌های مشابه XX شایع‌ترین علت آن است. گاهی اوقات مبتلایان به سندرم کلاین فلتر ۴۸ کروموزوم دارند: ۴۴ کروموزوم اتوزوم و ۴ کروموزوم جنسی (48,XXX). هر چند که به طور کلی ناتوانی ذهنی جزئی از این سندرم نیست، ولی هر چه تعداد کروموزوم X بیشتر باشد احتمال وجود درجاتی از آسیب شناختی (cognitive impairment) افزایش می‌یابد.

**سندرم ترنر**

**سندرم ترنر (Turner syndrome)** با کاریوتایپ ۴۵,X تنها





**شکل ۱۲-۲.** بیمار مبتلا به سندرم ترنر. A. در زمان تولد. به پوست سست در پشت گردن که به علت بقایای هیگرومای کیستی (cystic hygroma) [کیست پر از مایع] ایجاد شده است، گردن کوتاه، گوش‌های بد شکل و تورم دست (B) و پا (C) که در اثر لنفادما (lymphedema) ایجاد شده است، توجه کنید. D. در ۶ سالگی گردن کاملاً پره‌دار است و نوک‌های پستان در قفسه سینه پهن، فاصله زیادی از هم می‌گیرند.

### سندرم X سه گانه

اغلب مبتلایان به سندرم X سه گانه (triple X syndrome) (47,XXX) به علت تظاهرات فیزیکی خفیف تشخیص داده نمی‌شود. با این وجود این دخترها غالباً دچار مشکل در گفتار و اعتماد به نفس می‌شوند. در سلول‌های این افراد دو

جسم کروماتین جنسی دیده می‌شود.

### ناهنجاری‌های ساختاری

ناهنجاری‌های ساختاری کروموزومی یک یا تعداد بیشتری از کروموزوم‌ها را درگیر می‌کنند و معمولاً به دلیل شکسته





**شکل ۱۳-۲.** بیمار مبتلا به سندرم انگلن که حاصل حذف‌شدگی کوچک در کروموزوم ۱۵ مادری است. اگر نقص حاصل از کروموزوم پدری به ارث برسد، سندرم پرادر - ویلی رخ خواهد داد (شکل ۱۴-۲).

تظاهرات مختلفی داشته باشند، اثرگذاری ژنومی (genomic imprinting) گفته می‌شود. سایر سندرم‌های ژن همجوار نیز ممکن است از هر یک از والدین به ارث برسند، مثل سندرم میلر - دیکر (Miller-Dieker) لیزنسفال (lissencephaly)، تأخیر در تکوین، تشنج، ناهنجاری‌های قلبی و صورتی ناشی از حذف در 17p13 و بسیاری از موارد سندرم 22q11 [22q11 syndrome] نواقص کام، نواقص مخروطی - تنه‌ای قلب، تأخیر در گفتار، اختلالات یادگیری و اختلال شبیه به اسکیزوفرنی ناشی از حذف در 22q11.

**مناطق شکننده (fragile sites)** محل‌هایی از کروموزوم‌ها هستند که به دنبال دستکاری‌های خاص سلولی تمایل به جدا شدن یا شکسته شدن پیدا می‌کنند. برای مثال، مناطق شکننده را می‌توان با کشت لئوسیت‌های یک بیمار در محیط بدون فولات (folate) پیدا کرد. هر چند

شدن کروموزوم ایجاد می‌شوند. شکستگی‌ها توسط عوامل محیطی نظیر ویروس‌ها، تابش اشعه و داروها به وجود می‌آیند. البته شواهد در این زمینه قطعی نیست. نتیجه شکستگی به اتفاقاتی که برای قطعات شکسته شده می‌افتد، بستگی دارد. در برخی موارد، قطعه شکسته شده از بین رفته و نوزادی غیرطبیعی با حذف نسبی (parital deletion) یک کروموزوم، ایجاد می‌شود. یک سندرم خیلی خوب شناخته شده که به علت حذف نسبی بازوی کوتاه کروموزوم ۵ به وجود می‌آید، سندرم فریاد گربه (cri-du-chat syndrome) است. کودکان مبتلا، گریه‌ای شبیه به صدای گربه، میکروسفالی (microcephaly) یا سر کوچک، ناتوانی ذهنی و بیماری مادرزادی قلبی دارند. بسیاری از سندرم‌های نسبتاً نادر که ناشی از حذف نسبی کروموزوم هستند، شناخته شده‌اند.

**حذف‌های کوچک (microdeletions)** که فقط تعداد کمی از ژن‌های همجوار (contiguous genes) را شامل می‌شوند، ممکن است باعث سندرم حذف کوچک (microdeletion syndrome) یا سندرم ژن مجاور (contiguous gene syndrome) شوند. مناطقی که این حذف‌ها رخ می‌دهند، مجموعه‌های ژن همجوار (contiguous gene syndrome) نامیده می‌شوند و معمولاً آنها را می‌توان به وسیله روش دورگه‌سازی درجا با کمک فلوئورسنس (fluorescence in situ hybridization (FISH)) تشخیص داد. نمونه‌ای از حذف کوچک در بازوی بلند کروموزوم ۱۵ (15q11-15q13) رخ می‌دهد [بازوی بلند و کوتاه کروموزوم را برحسب فاصله آنها از سانترومر به ترتیب با حروف q و p نشان می‌دهند]. اگر حذف‌شدگی کوچک در کروموزوم مادری اتفاق بیفتد، سندرم انگلن (Angelman's syndrome) ایجاد می‌شود. کودکان مبتلا به این سندرم از نظر ذهنی ناتوان بوده و توان صحبت کردن ندارند، تکوین حرکتی ضعیفی نیز داشته و مستعد خنده‌های بدون علت و طولانی هستند (شکل ۱۳-۲). اگر حذف‌شدگی کوچک در کروموزوم پدری رخ بدهد، سندرم پرادر - ویلی (Prader-Willi syndrome) به وجود می‌آید؛ افراد مبتلا با شلی عضلاتی (هیپوتونی)، چاقی، ناتوانی ذهنی، هیپوگنادیسم و عدم نزول بیضه‌ها مشخص می‌شوند (شکل ۱۴-۲). به حالتی که در آن خصوصیات بیماری بسته به اینکه مواد ژنتیکی از مادر به ارث رسیده باشند و یا از پدر،



سندرم X شکسته پس از سندرم داون، علت دوم ناتوانی ذهنی ناشی از ناهنجاری های ژنی محسوب می شود.

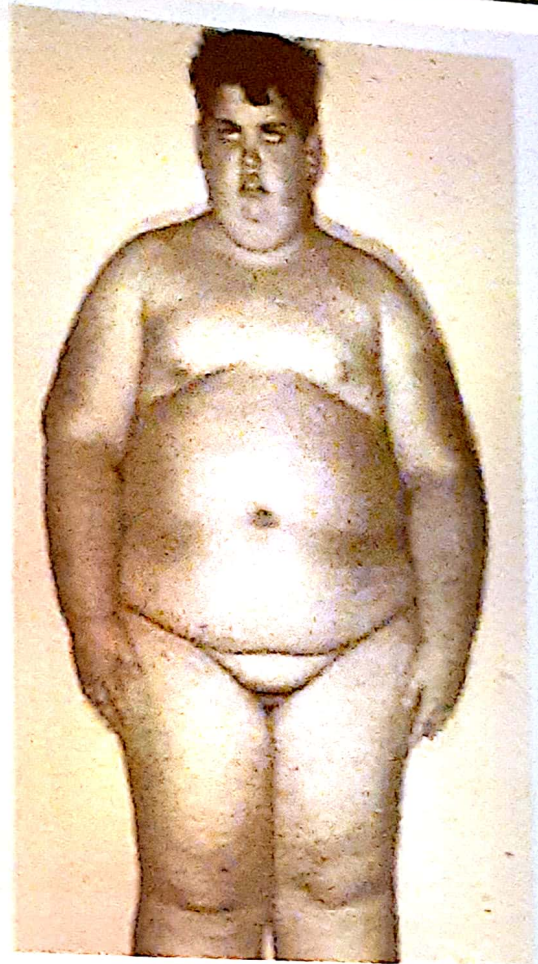
### جهش های ژنی

توافقت مادرزادی بسیاری در انسان ارثی هستند که برخی از آنها الگوی واضحی از توارث مندلی را نشان می دهند. بسیاری از توافقت هنگام تولد، مستقیماً قابل استناد به تغییر در ساختار یا عملکرد یک ژن منفرد هستند و می توان آنها را جهش تک ژنی (single gene mutation) نامید. این نوع تغییرات، مسئول ایجاد حدود ۸ درصد تمام ناهنجاری های انسان است.

به استثنای کروموزوم های X و Y در جنس مذکر، ژن ها به صورت جفت با آلل (allele) حضور دارند و بنابراین دو نسخه از هر عامل تعیین کننده ژنتیکی وجود دارد؛ یکی از مادر و دیگری از پدر. اگر جهش در یک ژن علی رغم حضور آلل طبیعی، یک ناهنجاری را با یک نسخه نکی و منفرد به وجود آورد، جهش غالب (dominant mutation) گفته می شود. اگر هر دو آلل غیر طبیعی بوده (هر دو نسخه) و یا اگر جهش، در فرد مذکر وابسته به کروموزوم X باشد (در کروموزوم X اتفاق بیفتد)، جهش مغلوب (recessive mutation) خواهد بود. درجات مختلف تغییرات حاصل از جهش ممکن است در اثر عوامل تعدیل کننده (modifying factors) متفاوت باشد.

کاربرد روش های بیولوژیک مولکولی، دانش ما را در مورد مسئولیت ژن ها در تکوین طبیعی افزایش داده است. همچنین تحلیل ژنتیکی سندرم های انسانی نشان داده است که جهش ها در بسیاری از این ژن های مشابه، مسئول ایجاد برخی از ناهنجاری های مادرزادی و بیماری های دوران کودکی هستند. بنابراین، ارتباط بین ژن های کلیدی در تکوین و نقش آنها در سندرم های بالینی، روز به روز روشن تر و واضح تر می شود.

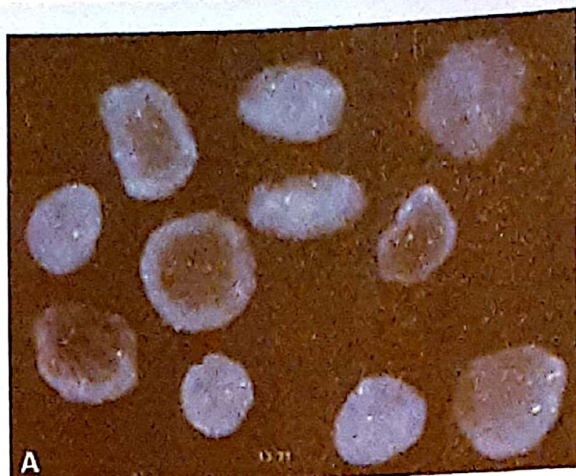
علاوه بر ایجاد توافقت مادرزادی، جهش ها می توانند مستقیم به ایجاد خطاهای مادرزادی متابولسم (inborn errors of metabolism) نیز شوند. اگر رژیم غذایی مناسب و مراقبت های پزشکی اتخاذ نشود، این بیماری ها که در بین آنها فیلی کتونوری (phenylketonuria)، هوموسیستین اوری (homocystinuria) و گالاکتوزمی (galactosemia) به خوبی شناخته شده اند، ایجاد می شوند که اغلب همراه با درجات



شکل ۱۲-۲. بیمار مبتلا به سندرم پرادر - ویلی که حاصل حذف کوچکی در کروموزوم ۱۵ پدری است. اگر قط حاصل از کروموزوم مادری به ارث برسد سندرم انگلن رخ خواهد داد (شکل ۱۲-۲).

مناطق شکسته متعددی مشخص شده اند که حاوی توالی های تکراری CGG (CGG repeats) هستند. ولی فقط آنهایی که در ژن FMR1 بر روی بازوی بلند کروموزوم X (Xq27) وجود دارند، با یک فنوتیپ تغییر یافته تحت عنوان سندرم X شکسته (fragile X syndrome) مرتبط هستند. بیش از ۲۰۰ تکرار دو ناحیه پیشبرنده (پروموتور) ژن افراد مبتلا رخ می دهد که این تعداد در افراد سالم ۶ الی ۵۴ تکرار است. ویژگی های سندرم X شکسته، ناتوانی ذهنی، گوش های بزرگ، فک برجسته و بیضه های بزرگ است. این سندرم در یک مورد از هر ۵۰۰۰ مرد رخ می دهد و از آنجایی که این حالت یک بیماری وابسته به کروموزوم X است، تقریباً فقط مردان مبتلا می شوند. این وضعیت نوجبه گنده وجود آسیب ساختی بیشتر در جامعه مردان است.





**شکل ۲-۱۵. A.** دورگه‌سازی درجا به کمک فلوئورسنس (FISH) با استفاده از یک ردیاب (پروب) برای کروموزوم ۲۱ (نقاط قرمز). توجه کنید که سه نقطه قرمز در هر سلول وجود دارد که تریزومی ۲۱ (سندرم داون) را نشان می‌دهد. نقاط سبز ردیاب کنترل برای کروموزوم ۱۳ را نشان می‌دهند. دو سلول در سمت پایین و راست نشان داده شده‌اند که وجود ردیاب‌های متعدد را نمایان‌تر می‌کنند. **B.** آنالیز FISH سندرم حذف 22q11. نقاط سبز رنگ کروموزوم ۲۲ را نشان می‌دهند؛ نقطه قرمز رنگ نیز ردیاب N25 روش FISH است که محل آن ناحیه q11 می‌باشد. این نقطه فقط بر روی یکی از جفت کروموزوم‌های ۲۲ وجود دارد و نشان می‌دهد که حذف 22q11 رخ داده است.

**به کمک فلوئورسنس (fluorescence in situ hybridization [FISH])** از ردیاب‌های (پروب‌های) اختصاصی DNA برای شناسایی پلئیدی تعداد محدودی از کروموزوم‌های انتخاب شده و شناسایی حذف‌های کوچک استفاده می‌کنند. پروب‌های فلوئورسنت به مناطق کروموزومی یا ژنتیکی سلول‌هایی که بر روی اسلاید کشیده شده‌اند، هیبرید (دورگه) شده و به کمک میکروسکوپ فلوئورسنس دیده می‌شوند (شکل ۲-۱۵).

در روش **میکروآرای (microarray)** نقاطی از توالی خاصی از DNA (پروب‌ها) به سطوح سخت که معمولاً شیشه یا سلیکون (چیپ‌های آفیمتریکس [Affymetrix chips]) هستند متصل می‌شوند. ممکن است این پروب‌ها توالی کوتاهی از یک ژن یا جزء دیگری از DNA باشند که برای هیبرید (دو رگه) کردن یک نمونه cDNA یا cRNA (نمونه هدف) استفاده می‌شود. هیبریداسیون (دورگه‌سازی) توالی‌های هدف (که پروب به آن متصل شده است) با استفاده از فلوئورسنس یا سایر روش‌های ردیابی کننده شناسایی می‌شوند. نتایج حاصل پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی، جهش‌ها و تغییرات میزان بیان را شناسایی می‌کند. امروز خیلی از شرکت‌ها به صورت تجاری روش‌هایی را معرفی می‌کنند که با کمک آنها می‌توان ژنوم

مختلفی از عقب‌ماندگی ذهنی هستند و یا حتی می‌توانند دلیل این ناتوانی باشند.

**روش‌های تشخیصی برای شناسایی ناهنجاری‌های ژنتیکی**  
**تحلیل سیتوژنتیک (cytogenetic analysis)** برای بررسی تعداد و یکپارچگی کروموزوم‌ها استفاده می‌شود. این روش نیازمند سلول‌های در حال تقسیم است. به همین دلیل محیط‌های کشت سلولی که سلول‌ها را به کمک مواد شیمیایی در مرحله متافاز متوقف می‌کنند، تهیه می‌شود. کروموزوم‌ها با رنگ **گیمسا (Giemsa)** رنگ می‌شوند تا الگوی نواریندی روشن و تیره‌ای (نوارهای G؛ شکل ۲-۷) که برای هر کروموزوم منحصر به فرد است، آشکار گردد. هر نوار،  $10^6 \times 10^5$  جفت باز DNA را که ممکن است شامل تعداد کمی تا چند صد عدد ژن باشد، نشان می‌دهد. اخیراً روش‌های **نواریندی متافازی با قدرت تفکیک بالا (high-resolution metaphase banding techniques)** ایجاد شده‌اند که می‌توانند تعداد زیادی از نوارها را که نشان‌دهنده قطعات کوچک‌تری از DNA هستند، نمایش دهند. بنابراین با کمک این روش‌ها تشخیص حذف‌های کوچک تسهیل شده است.

در روش‌های **مولکولی** جدید همانند دورگه‌سازی درجا



کروموزوم‌ها] استوار است. به همین دلیل روش‌های قبلی نیاز به تعداد زیادی از افراد مبتلا در یک خانواده دارند و برای مطالعه افراد مبتلا از خانواده‌های مختلف کارایی ندارند. در مقابل تعیین توالی اگزوم می‌تواند جهش سبب شونده در یک فرد مبتلا را پیدا کند. البته این در صورتی است که اگزوم‌های هر دو والد نیز تعیین توالی شوند. حتی این تعیین توالی در مورد افراد مبتلا از خانواده‌های مختلف، بدون در نظر گرفتن رابطه خویشاوندی با هم، موفقیت‌آمیز است. با این وجود می‌بایست در خاطر داشت که با تعیین توالی اگزوم می‌توان واریانت‌ها را در نواحی کد شده ژن‌ها که به پروتئین‌ها تبدیل می‌شود، شناسایی کرد. سایر دلایل ژنتیکی نقایص مادرزادی که در خارج از نواحی کد شده قرار دارند، می‌بایست با تعیین توالی کل ژنوم شناسایی شوند ولی امروزه این مطالعات از لحاظ مقرون به صرفه بودن و زمان‌بر بودن آن، زیاد انجام‌پذیر نیستند.

مدنظر را آزمایش کرد و یا توالی آن را معلوم کرد. **تعیین توالی اگزوم** (exome sequencing) یک روش جدید برای یافتن جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌های (تغییرات نوکلئوتید منفرد در یک توالی DNA) ایجادکننده نقایص و بیماری‌های مادرزادی، است. با این روش، فقط نواحی کد شده (اگزون‌ها) در ژنوم، تعیین توالی می‌شوند. این نواحی کد شده با یکدیگر، اگزوم (exome) را می‌سازند و فقط یک درصد از کل ژنوم انسان را تشکیل می‌دهند. بنابراین این روش، انجام تعیین توالی را در مقایسه با تعیین توالی کل ژنوم عملی‌تر می‌کند. از آنجایی که اکثر واریانت‌های (تنوع‌های) ژنتیکی درون نواحی کد شده برای پروتئین‌ها قرار دارند، این روش یک راه مؤثر برای مشخص نمودن این تفاوت‌ها است. این روش همچنین بهتر از روش‌های قبلی است زیرا روش‌های قبلی بر روی مطالعات پیوندها (linkages) و پیرو آن کلونینگ موقعیتی (positional cloning) [جستجو برای ژن‌های مد نظر در نواحی ویژه

## ■ تغییرات مورفولوژیک در طی بلوغ گامت‌ها

### اووژنزیس

اووژنزیس (oogenesis) فرآیندی است که در طی آن اووگونی‌ها به اووسیت‌های بالغ تمایز می‌یابند.

### آغاز بلوغ اووسیت‌ها قبل از تولد

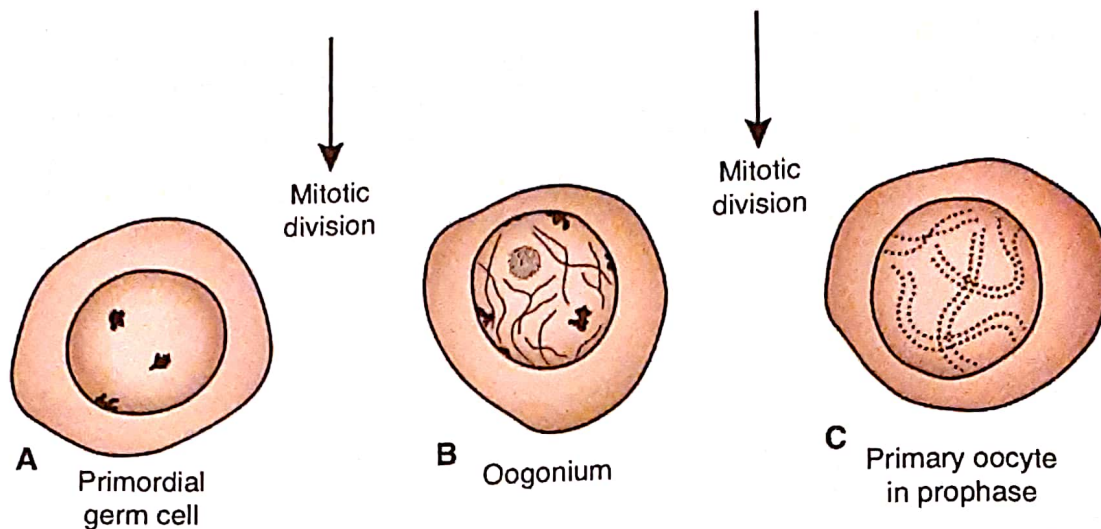
هنگامی که سلول‌های زایای بدوی (PGCs) به گناد فردی که از نظر ژنتیکی مؤنث است، می‌رسند به اووگونئوم‌ها (oogonia) تمایز می‌یابند (شکل ۲-۱۶A, B). این سلول‌ها، پس از چندین تقسیم میتوز در پایان ماه سوم در مجموعه‌هایی که با یک لایه از سلول‌های پهن اپی‌تلیال (پوششی) محصور شده‌اند، آرایش می‌یابند (شکل‌های ۲-۱۷ و ۲-۱۸). در حالی که تمام اووگونئوم‌های موجود در یک مجموعه، احتمالاً از یک سلول منفرد مشتق شده‌اند، سلول‌های پهن اپی‌تلیالی که تحت عنوان سلول‌های فولیکولار (follicular cells) شناخته می‌شوند، از اپی‌تلیوم سطحی پوشاننده تخمدان منشأ می‌گیرند. قسمت اعظم اووگونئوم‌ها به تقسیم میتوز خود ادامه می‌دهند، ولی برخی از آنها در مرحله پروفاز میوز I باقی‌مانده و

اووسیت‌های اولیه (primary oocytes) را تشکیل می‌دهند (شکل‌های ۲-۱۶C و ۲-۱۷A). در ماه‌های بعد، تعداد اووگونئوم‌ها به سرعت افزایش یافته و تا ماه پنجم تکوین جنینی، تعداد کل سلول‌های زایا در تخمدان به حداکثر تعداد خود (حدوداً ۷ میلیون) می‌رسد. در این زمان، مرگ سلولی آغاز می‌گردد و بسیاری از اووگونئوم‌ها و همچنین اووسیت‌های اولیه از بین می‌روند (دچار آترزی می‌شوند). تا ماه هفتم، اکثر اووگونئوم‌ها به جز تعداد اندکی که در نزدیکی سطح تخمدان هستند، از بین می‌روند. در این زمان تمام اووسیت‌های اولیه وارد مرحله پروفاز میوز I شده و اکثر آنها، به تنهایی توسط یک لایه از سلول‌های پهن اپی‌تلیال پوشیده می‌شوند (شکل ۲-۱۷B). اووسیت اولیه و سلول‌های پهن اپی‌تلیال احاطه‌کننده آن را فولیکول بدوی (primordial follicle) می‌نامند (شکل ۲-۱۸A).

### ادامه بلوغ اووسیت‌ها در زمان بلوغ جنسی

نزدیک به زمان تولد، تمام اووسیت‌های اولیه، پروفاز میوز I را شروع کرده‌اند ولی به جای اینکه وارد مرحله متافاز شوند، وارد مرحله دیپلوتن (diplotene stage) می‌شوند. مرحله





**شکل ۲-۱۶.** تمایز سلول‌های زایای بدوی به اووگونیوم‌ها، مدت کوتاهی پس از رسیدن آنها به تخمدان آغاز می‌گردد. در ماه سوم تکوین، برخی از اووگونیوم‌ها به اووسیت‌های اولیه تمایز یافته و وارد پروفاز تقسیم اول می‌شوند. ممکن است پروفاز میوز I چهل سال یا بیشتر طول بکشد و زمانی به پایان می‌رسد که سلول وارد بلوغ نهایی خود شود. در طول این مرحله اووسیت اولیه دارای ۴۶ کروموزوم (دو کروماتیدی) است.

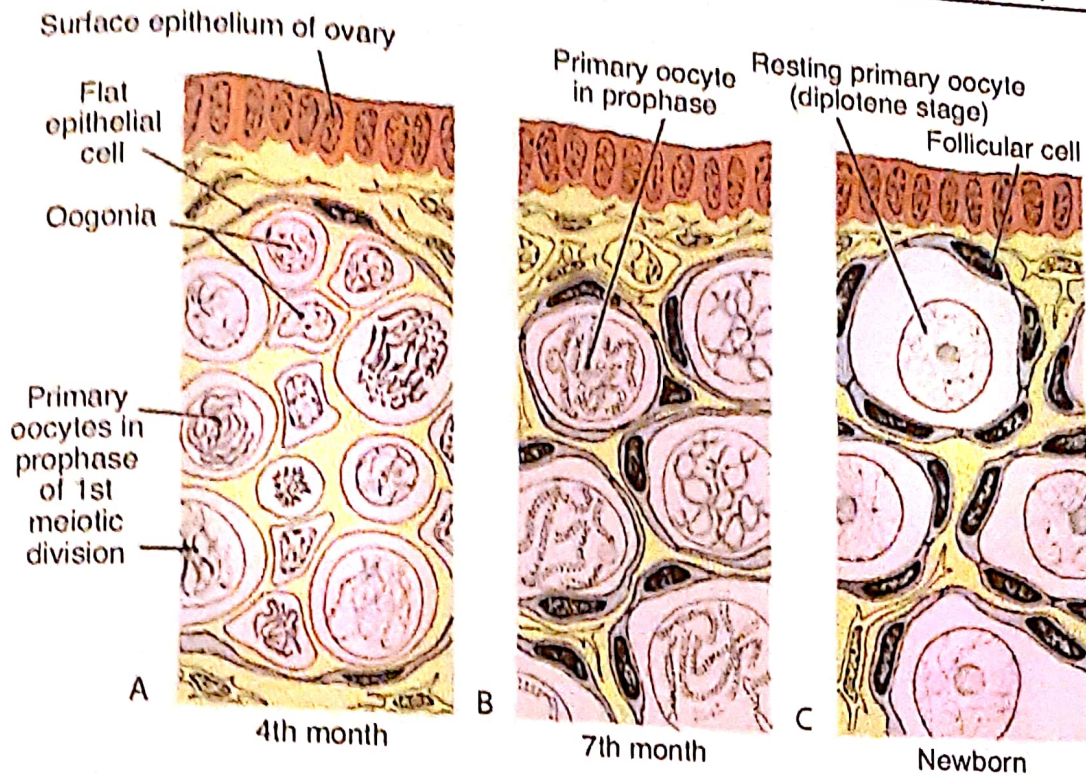
می‌یابند. در هر ماه، ۱۵ تا ۲۰ فولیکول از این دسته انتخاب شده و شروع به بالغ شدن می‌کنند. برخی از این فولیکول‌ها می‌میرند و در حالی که در درون برخی دیگر مایع جمع شده و فضایی تحت عنوان **آنتروم (antrum)** ایجاد می‌گردد. در این زمان فولیکول‌ها وارد **مرحله آنترال (حفره‌ای) یا وزیکولار** می‌شود (شکل ۲-۱۹A). تجمع مایع در درون آنتروم ادامه می‌یابد و فولیکول‌ها قبل از تخمک‌گذاری متورم شده و تبدیل به **فولیکول‌های وزیکولار بالغ (mature vesicular follicles)** یا **فولیکول‌های گراف (Graffian follicles)** می‌شوند (شکل ۲-۱۹B). مرحله آنترال (حفره‌ای) طولانی‌ترین مرحله است، در حالی که مرحله وزیکولار بالغ حدود ۳۷ ساعت قبل از تخمک‌گذاری آغاز می‌شود.

وقتی فولیکول بدوی شروع به رشد می‌کند، سلول‌های پوششی فولیکولار از حالت سنگفرشی به مکعبی تغییر شکل داده و پس از تکثیر، یک لایه سلول اپی‌تلیوم مطابق به نام **سلول‌های گرانولوزا (granulosa cells)** را به وجود می‌آورند. به این مجموعه فولیکول اولیه (primary follicle) می‌گویند (شکل ۲-۱۸B,C). سلول‌های گرانولوزا، بر روی غشاء پایه‌ای قرار دارند که آنها را از سلول‌های داربستی (stromal cells) اطراف که **تکای فولیکولی (theca folliculi)** را تشکیل داده‌اند، جدا می‌کند. همچنین، سلول‌های گرانولوزا و

دیپلوتن مرحله استراحت پروفاز است و با کروماتین شبکه‌ای تور مانند مشخص می‌شود (شکل ۲-۱۷C). اووسیت‌های اولیه در پروفاز متوقف شده و اولین تقسیم میوز خود را تا زمان بلوغ جنسی، به اتمام نمی‌رسانند. این توقف به وسیله **مهار کننده بلوغ اووسیت (oocyte maturation inhibitor [OMI])** رخ می‌دهد. OMI یک پپتید کوچک است که توسط سلول‌های فولیکولار ترشح می‌شود. تعداد کل اووسیت‌های اولیه در هنگام تولد، بین ۶۰۰ هزار تا ۸۰۰ هزار عدد تخمین زده می‌شود. طی دوران کودکی، اکثر اووسیت‌ها از بین می‌روند و فقط حدود ۴۰ هزار عدد از آنها تا شروع بلوغ جنسی باقی می‌مانند که کمتر از ۵۰۰ عدد آنها وارد مرحله تخمک‌گذاری خواهند شد. برخی از اووسیت‌ها که در سنین بالاتر زندگی به بلوغ می‌رسند، قبل از تخمک‌گذاری به مدت ۴۰ سال و یا بیشتر در مرحله دیپلوتن تقسیم میوز اول، در حالت کمون بوده‌اند. اینکه آیا مرحله دیپلوتن بهترین مرحله برای محافظت اووسیت از تأثیرات محیطی است یا خیر، هنوز معلوم نشده است. این واقعیت که خطر داشتن کودکی با ناهنجاری‌های کروموزومی با افزایش سن مادر بیشتر می‌شود، نشان می‌دهد که اووسیت‌های اولیه با افزایش سن، مستعد آسیب و تخریب می‌شوند.

در هنگام بلوغ جنسی، دسته‌ای از فولیکول‌های در حال رشد تشکیل می‌شود که دائماً از فولیکول‌های بدوی تمایز





**شکل ۱۷-۲.** بخشی از تخمدان در مراحل مختلف تکوین. A. اووگونیوم‌ها به صورت مجموعه‌هایی در قشر تخمدان دیده می‌شوند. برخی از آنها در حال انجام تقسیم میتوز هستند و بقیه به اووسیت‌های اولیه تمایز یافته و وارد پروفاز اولین تقسیم میوز شده‌اند. B. تقریباً همه اووگونیوم‌ها در پروفاز اولین تقسیم میوز به اووسیت‌های اولیه تبدیل می‌شوند. C. هیچ اووگونیومی وجود ندارد. هر اووسیت اولیه توسط لایه واحدی از سلول‌های فولیکولار احاطه شده و یک فولیکول بدوی را تشکیل داده است. اووسیت‌ها وارد مرحله دیپلوتن پروفاز شده‌اند که در این مرحله تا زمان قبل از تخمک‌گذاری باقی می‌مانند و بعداً وارد متافاز اولین تقسیم میوز می‌شوند.

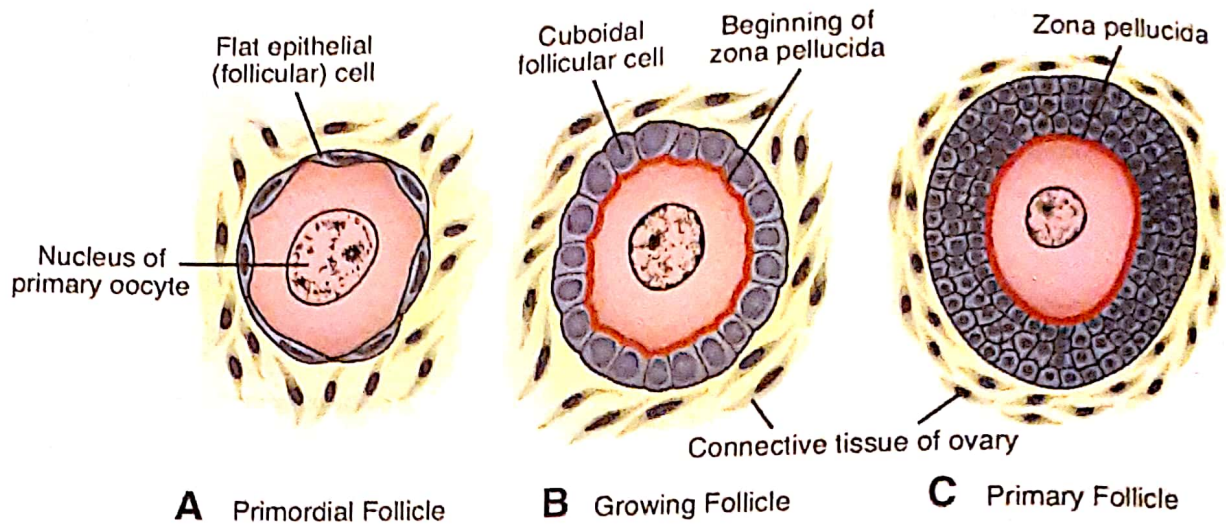
هلالی شکل است ولی به مرور بزرگ‌تر می‌شود (شکل ۱۹-۲). سلول‌های گرانولوزایی که اووسیت را در بر گرفته‌اند، دست‌نخورده باقی مانده و کومولوس اووفوروس (cumulus oophorus) را شکل می‌دهند. ممکن است در زمان بلوغ، قطر فولیکول و زیکولار بالغ (گراف) بیش از ۲۵ میلی‌متر باشد. این فولیکول، توسط تکای داخلی متشکل از سلول‌هایی با توانایی ترشح استروئید و غنی از عروق خونی و تکای خارجی که به مرور با داربست تخمدان یکی می‌شود، احاطه شده است (شکل ۱۹-۲).

در هر چرخه تخمدانی، تعدادی از فولیکول‌ها شروع به تکامل می‌کنند ولی معمولاً فقط یکی از آنها به بلوغ کامل می‌رسد و بقیه آنها تحلیل رفته و از بین می‌روند. هنگامی که فولیکول ثانویه بالغ می‌شود، یک افزایش ناگهانی (surge) در هورمون زردی‌کننده (LH) (luteinizing hormone)، مرحله رشد پیش از تخمک‌گذاری را القاء می‌کند. در اثر این اتفاق

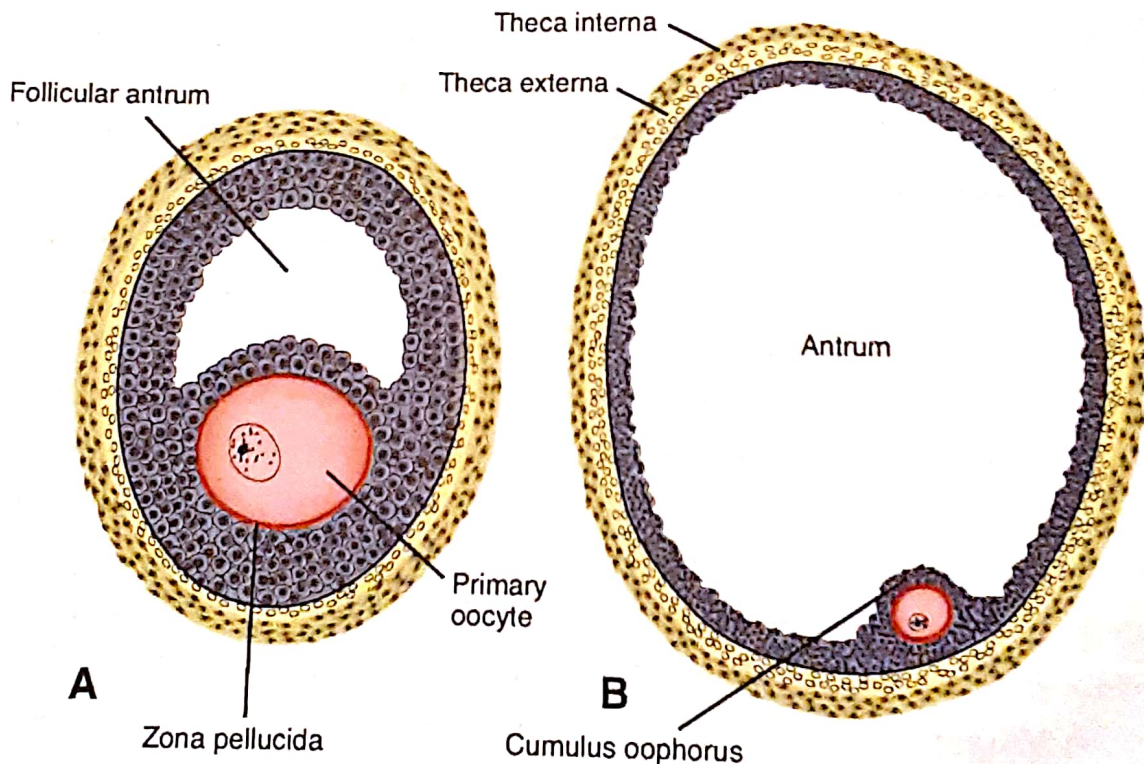
اووسیت، یک لایه گلیکوپروتئینی بر روی سطح اووسیت ترشح می‌کنند که ناحیه شفاف (zona pellucida) را می‌سازد (شکل ۱۸-۲). همراه با ادامه رشد فولیکول، سلول‌های تکای فولیکولی دو لایه می‌شود: (۱) لایه داخلی متشکل از سلول‌های ترشحی تحت عنوان تکای داخلی (theca interna) و (۲) کپسول لیفی خارجی با نام تکای خارجی (theca externa). همچنین، زائده‌های کوچک و انگشتی شکل از سلول‌های فولیکولی به سوی ناحیه شفاف کشیده شده و به پرزهای کوچک (microvilli) غشای پلاسمایی اووسیت متصل می‌شوند. وجود این زوایید برای انتقال مواد از سلول‌های فولیکولی به اووسیت مهم هستند.

با ادامه تکوین، فضاهای پر از مایع در بین سلول‌های گرانولوزا ظاهر می‌شوند. یکی شدن این فضاها، حفره (antrum) را شکل می‌دهد. در این زمان به فولیکول، فولیکول و زیکولار یا آنترال گفته می‌شود. در ابتدا، حفره



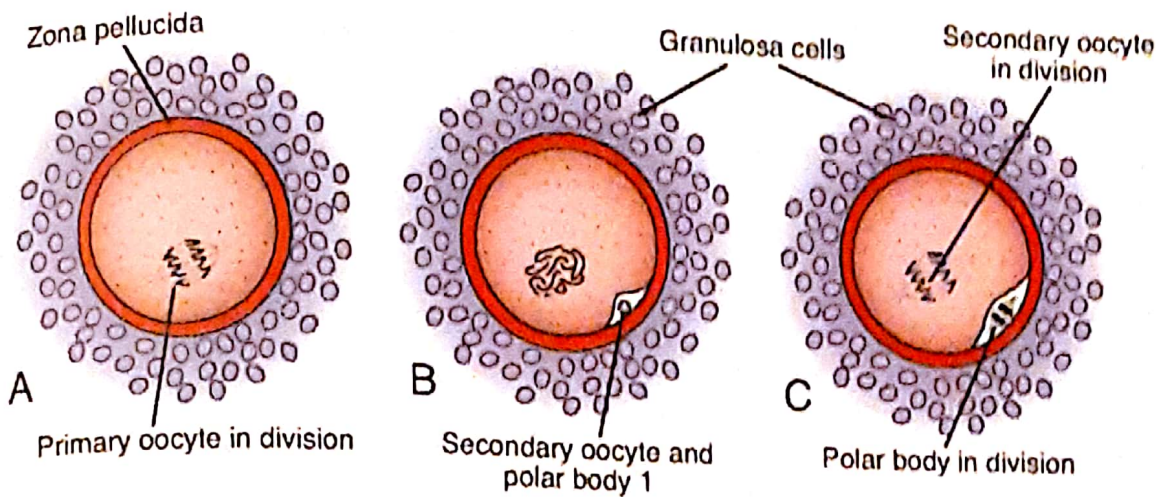


**شکل ۱۸-۲. A.** فولیکول بدوی متشکل از اووسیت اولیه که توسط لایه‌ای از سلول‌های اپی‌تلیال پهن پوشیده شده است. **B.** فولیکول اولیه و یا فولیکول مرحله پیش حفره‌ای (پره‌آنترال) از فولیکول‌های بدوی ایجاد می‌شوند. با رشد فولیکول، سلول‌های فولیکولی مکعبی شکل شده و شروع به ترشح ناحیه شفاف که به صورت لکه‌های نامنظم بر سطح اووسیت‌ها قابل مشاهده است، می‌کنند. **C.** فولیکول بالغ اولیه (پیش حفره‌ای) همراه با سلول‌های فولیکولی (که یک لایه مطبق از سلول‌های گرانولوزا را در پیرامون اووسیت ایجاد می‌کنند) و ناحیه شفاف واضح.



**شکل ۱۹-۲. A.** فولیکول در مرحله وزیکولار (آنترال). اووسیت که توسط لایه شفاف احاطه شده است در خارج از مرکز قرار دارد. آنتروم (حفره) در اثر تجمع مایع در فضاهای بین سلولی به وجود می‌آید. به آرایش سلول‌های تکای داخلی و تکای خارجی توجه کنید. **B.** فولیکول وزیکولار بالغ (گراف). حفره به طور قابل توجهی بزرگ شده و پر از مایع فولیکولی است. حفره توسط سلول‌های گرانولوزای مطبق و اووسیت توسط سلول‌های گرانولوزایی که کومولوس اووفروس نامیده می‌شوند، احاطه شده است.





**شکل ۲۰-۲.** بلوغ اووسیت. A. اووسیت اولیه که دوک تقسیم اول میوز در آن دیده می شود. B. اووسیت ثانویه، اولین جسم قطبی. غشای هسته وجود ندارد. C. اووسیت ثانویه که دوک تقسیم دوم میوز در آن دیده می شود. اولین جسم قطبی هم در حال تقسیم شدن است.

احاطه شده اند، قرار گرفته اند (شکل ۲۱A-۲). سلول های حمایت کننده که همانند سلول های فولیکولی از اپی تلیوم سطحی غده جنسی (گناد) مشتق شده اند، به سلول های پشتیبان (sustentacular cells) یا سلول های سرتولی (Sertoli cells) تبدیل می شوند (شکل ۲۱B-۲).

مدت کوتاهی پس از بلوغ جنسی، طناب های جنسی مجرادر شده و به لوله های منی ساز (seminiferus tubules) تبدیل می شوند. تقریباً در همان زمان، سلول های زایای بدوی، سلول های بنیادی اسپرماتوگونیا (spermatogonial stem cells) را به وجود می آورند. در فواصل منظم، سلول های بنیادی اسپرماتوگونیا، اسپرماتوگونیم های نوع A (type A spermatogonia) را می سازند. تولید این سلول ها مشخصه آغاز روند اسپرماتوژنیز است. سلول های نوع A تقسیمات میتوز محدودی انجام می دهند و جمعیتی از سلول ها را به وجود می آورند. محصول آخرین تقسیم سلولی، اسپرماتوگونیم های نوع B است که تقسیم شده و اسپرماتوسیت های اولیه (primary spermatocytes) را تشکیل می دهند (شکل های ۲۱B-۲ و ۲۲-۲). پس از آن، اسپرماتوسیت های اولیه وارد پروفاز طولانی (۲۲ روزه) شده که با تکمیل سریع میوز I، اسپرماتوسیت های ثانویه (secondary spermatocytes) تشکیل می شوند. طی تقسیم میوزی دوم، این سلول ها بلافاصله شروع به تشکیل اسپرماتیدهای هاپلوئید (haploid spermatids) می کنند (شکل های ۲۱B-۲ الی ۲۳-۲). در طی این اتفاقات، از زمانی که

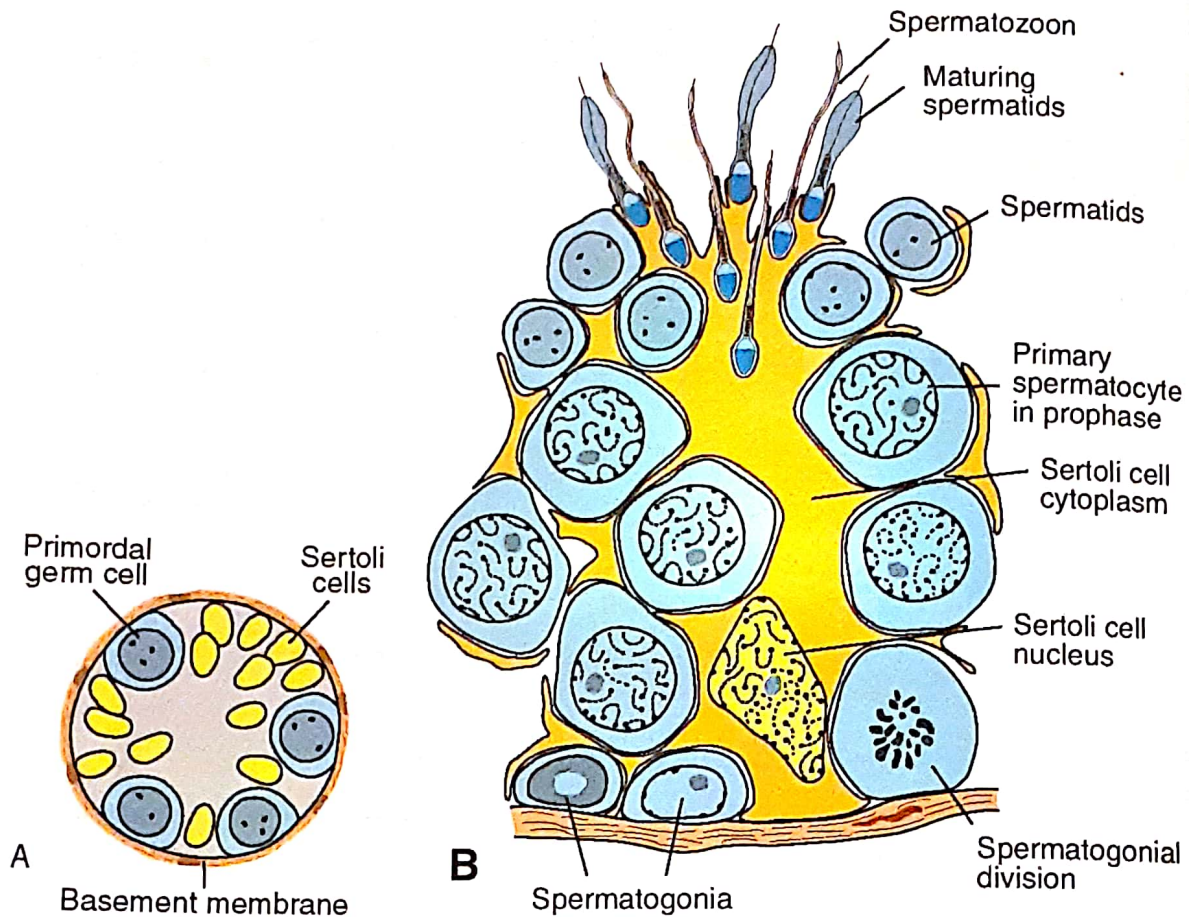
میوز I تکمیل شده و منجر به تشکیل دو سلول دختر با اندازه های متفاوت می شود که هر یک ۲۳ کروموزوم با ساختاری مضاعف (هماندسازی شده) دارند (شکل ۲۰A, B-۲). یکی از این سلول ها [اووسیت ثانویه (secondary oocyte)] اکثر سیتوپلاسم را دریافت می کند و سلول دیگر که اولین جسم قطبی (first polar body) است، تقریباً هیچ سیتوپلاسمی دریافت نمی کند. اولین جسم قطبی بین ناحیه شفاف و غشای سلولی اووسیت ثانویه در فضای اطراف زردهای (perivitelline space) قرار می گیرد (شکل ۲۰B-۲). سپس اووسیت ثانویه وارد میوز II می شود ولی حدود ۳ ساعت قبل از تخمک گذاری، در مرحله متافاز متوقف می گردد. میوز II فقط زمانی تکمیل می شود که اووسیت لقاح یابد؛ در غیر این صورت این سلول حدود ۲۴ ساعت پس از تخمک گذاری از بین خواهد رفت. اولین جسم قطبی نیز ممکن است دومین تقسیم را انجام دهد (شکل ۲۰C-۲).

### اسپرماتوژنیز

#### آغاز بلوغ اسپرم در هنگام بلوغ جنسی

اسپرماتوژنیز (spermatogenesis) که در سن بلوغ جنسی آغاز می شود، شامل تمام اتفاقاتی است که در طی آن اسپرماتوگونیم ها (spermatogonia) به اسپرماتوزون ها (Spermatozoa) تبدیل می شوند. در هنگام تولد، سلول های زایا در نوزاد مذکر در طناب های جنسی بیضه به صورت سلول های بزرگ و کم رنگ که توسط سلول های حمایت کننده



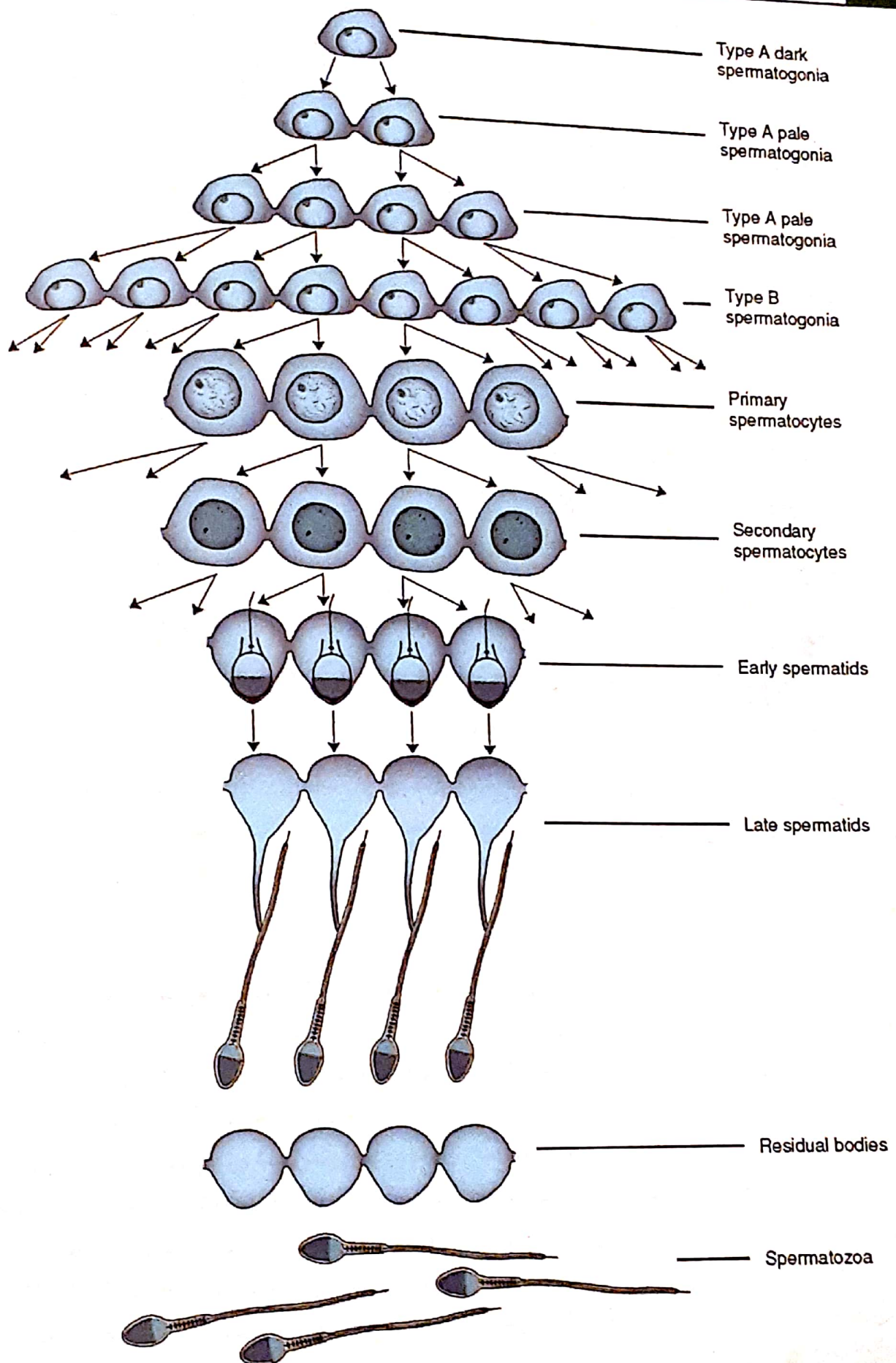


شکل ۲-۲۱. A. مقطع عرضی از طناب‌های جنسی اولیه نوزاد مذکر که سلول‌های زایای بدوی و سلول‌های پشتیبان آنها را نشان می‌دهد. B. مقطع عرضی لوله‌های منی‌ساز در هنگام بلوغ جنسی. به مراحل مختلف اسپرماتوژنیزس و مدفون بودن سلول‌های اسپرم در حال تکوین در زواید سیتوپلاسمی سلول سرتولی توجه کنید.

سلول‌های نوع A، جمعیت سلول‌های بنیادی را ترک می‌کنند تا اسپرماتیدها را تشکیل دهند، تقسیم سیتوپلاسم (cytokinesis) کامل نیست. در نتیجه این امر نسل‌های بی‌درپی سلولی به وسیله پل‌های سیتوپلاسمی به یکدیگر متصل باقی می‌مانند. بنابراین، نسل‌های بعدی یک اسپرماتوگونیم منفرد نوع A، تشکیل یک توده از سلول‌های زایا را می‌دهند که در تمام طول تمایز، ارتباط خود را با یکدیگر حفظ کرده‌اند (شکل ۲-۲۲). اسپرماتوگونیم‌ها و اسپرماتیدها در تمام مدت تمایز خود در فرورفتگی‌های عمیق سلول‌های سرتولی مدفون باقی می‌مانند (شکل B ۲-۲۱). بدین ترتیب سلول‌های سرتولی از سلول‌های زایا حفاظت و حمایت کرده و در تغذیه آنها شرکت می‌کنند. همچنین این سلول‌ها به رهاسازی اسپرماتوزون‌های بالغ (اسپرم) کمک می‌کنند.

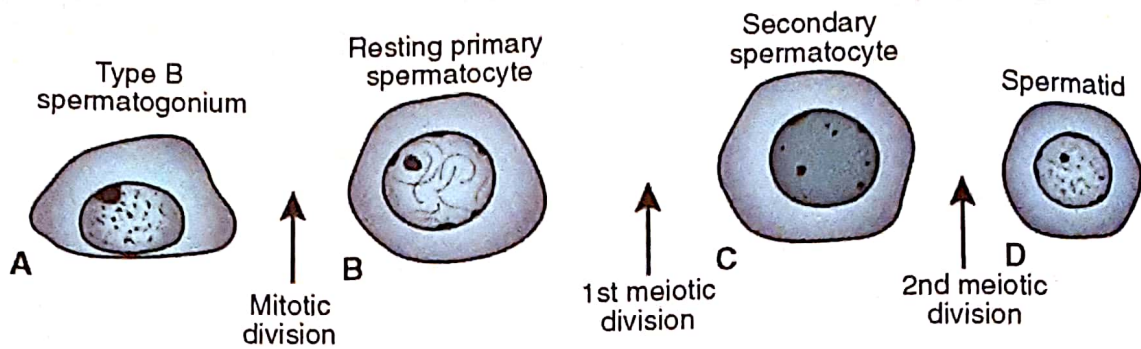
اسپرمیوژنیزس مجموعه تغییراتی را که منجر به تبدیل اسپرماتیدها به



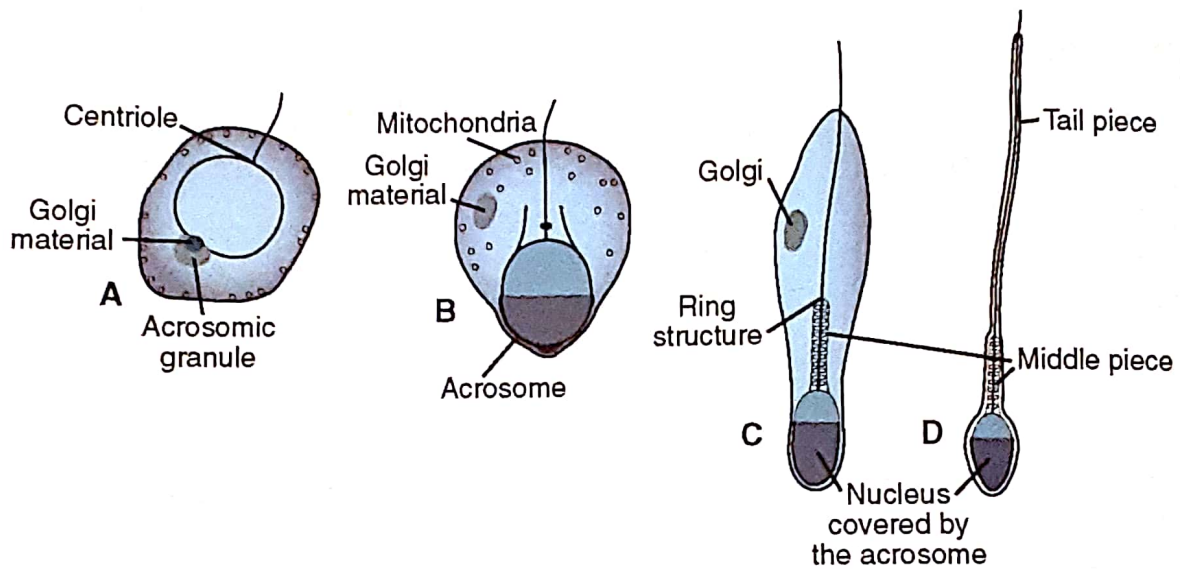


**شکل ۲۲-۲.** اسپرماتوگونیوم‌های نوع A که از جمعیت سلول بنیادی اسپرماتوگونیال به وجود می‌آید، اولین سلول روند اسپرماتوژنیز است. جمعیت‌های سلولی تشکیل شده و پل‌های سیتوپلاسمی، سلول‌ها را در هر تقسیم پی در پی تا زمان جدا شدن اسپرم از اجسام باقی مانده، به هم متصل می‌کنند. تعداد سلول‌های به هم متصل شده به مراتب بیش از آن چیزی است که در این تصویر نشان داده شده است.





شکل ۲۳-۲. محصولات میوز در روند اسپرماتوژنیزس انسان.



شکل ۲۴-۲. مراحل مهم در تبدیل اسپرماتید انسان به اسپرماتوزون.

اسپرماتوزون‌های بالغ، حدوداً ۷۴ روز است. در هر روز حدود ۳۰۰ میلیون سلول اسپرم تولید می‌شود.

وقتی اسپرماتوزون‌ها، به طور کامل تکامل یافتند، وارد مجرای لوله‌های منی‌ساز می‌شوند. از آنجا نیز اسپرماتوزون‌ها با انقباض جدار لوله‌های منی‌ساز، به سمت اپیدیدیم (epididymis) رانده می‌شوند. هر چند که اسپرماتوزون‌ها در ابتدا تحرک اندکی دارند، ولی تحرک کامل خود را در اپیدیدیم به دست می‌آورند.

اسپرماتوزون‌ها می‌شود، اسپرمیوژنیزس (spermiogenesis) نام دارد. این تغییرات عبارتند از: (۱) تشکیل آکروزوم (acrosome)، که نیمی از سطح هسته را پوشانده و حاوی آنزیم‌هایی برای کمک به نفوذ اسپرم به تخمک و لایه‌های پوشاننده آن در حین لقاح می‌باشند (شکل ۲۴-۲)، (۲) متراکم شدن هسته؛ (۳) تشکیل شدن گردن، قطعه میانی و دم و (۴) از بین رفتن قسمت اعظم سیتوپلاسم به صورت اجسام باقیمانده که توسط سلول‌های سرتولی فاگوسیت می‌شوند. در انسان، زمان مورد نیاز برای تبدیل اسپرماتوگونیم‌ها به

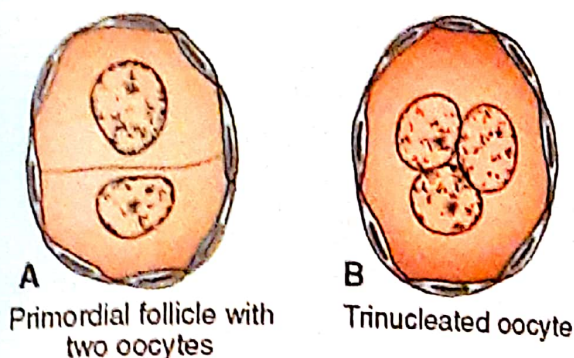


## نکات بالینی

## گامت‌های غیر طبیعی

در انسان و در اکثر پستانداران، گاهی اوقات یک فولیکول تخمدانی، حاوی دو یا سه اووسیت اولیه قابل افتراق از هم هستند (شکل ۲-۲۵A). هر چند که ممکن است این اووسیت‌ها باعث دوفلورزایی یا سه‌فلورزایی شوند، ولی معمولاً پیش از بلوغ از بین می‌روند. در موارد نادر، یک اووسیت اولیه حاوی دو یا حتی سه هسته است (شکل ۲-۲۵B). چنین اووسیت‌های دو یا سه هسته‌ای قبل از رسیدن به مرحله بلوغ از بین می‌روند. برخلاف

اووسیت‌های غیر معمول، اسپرماتوزون‌های غیر طبیعی به وفور دیده می‌شوند و حدود ۱۰ درصد اسپرماتوزون‌ها، نقص قابل مشاهده دارند. ممکن است سر یا دم اسپرماتوزون‌ها غیر طبیعی باشند. ممکن است اسپرماتوزون‌ها غول‌آسا یا کوتاه و یا گاهی اوقات به یکدیگر چسبیده باشند (شکل ۲-۲۵C). اسپرمی با ناهنجاری‌های مورفولوژیک، تحرک طبیعی نداشته و احتمالاً نمی‌تواند اووسیت‌ها را بارور سازد.



شکل ۲-۲۵. سلول‌های زایای غیر طبیعی. A. فولیکول بدوی با دو اووسیت. B. اووسیت سه هسته‌ای. C. انواع مختلف اسپرماتوزون‌های غیر طبیعی.

## خلاصه

سلول‌های زایای بدوی (PGCs) در هفته چهارم در دیواره کیسه زرده پدیدار شده و در هفته چهارم به سمت غدد جنسی (گناد) تمایز نیافته مهاجرت می‌کنند و در انتهای هفته پنجم به آنجا می‌رسند (شکل ۱-۲). جهت آماده‌شدن برای لقاح، هم سلول‌های زایای نر و هم ماده وارد روند گامتوژنیز که شامل میوز و تمایز سلولی است، می‌شوند. طی میوز I، کروموزوم‌های مشابه، جفت شده و مواد ژنتیکی تبادل می‌یابند؛ در میوز II، همانندسازی DNA صورت نگرفته و بنابراین هر سلول تعداد فردی (هپلوئید) از کروموزوم‌ها را دریافت می‌کند که این تعداد، نصف مقدار DNA یک سلول پیکری (سوماتیک) طبیعی است (شکل ۴-۲). بنابراین، گامت‌های بالغ نر دارای ۲۲ کروموزوم به اضافه کروموزوم X یا ۲۲ کروموزوم به اضافه کروموزوم Y و گامت‌های بالغ ماده حاوی ۲۲ کروموزوم به اضافه کروموزوم X

هستند.

ممکن است نواقص مادرزادی، از ناهنجاری‌هایی در تعداد یا ساختار کروموزوم و یا از جهش‌های تک‌ژنی نشأت بگیرند. حدود ۱۰ درصد نواقص شدید هنگام تولد، به علت ناهنجاری‌های کروموزومی و ۸ درصد به علت جهش‌های ژنی رخ می‌دهند. تریزومی‌ها (یک کروموزوم اضافه) و مونوزومی‌ها (از بین رفتن یک کروموزوم) طی میتوز یا میوز به وجود می‌آیند. طی میوز، کروموزوم‌های مشابه به طور طبیعی جفت شده و سپس جدا می‌گردند. ولی اگر جدا شدن ناموفق باشد (عدم انفصال)، یک سلول تعداد کروموزوم بیشتری دریافت کرده و سلول دیگر تعداد کروموزوم اندکی دریافت می‌کند (شکل ۶-۲). بروز ناهنجاری‌های تعداد کروموزوم‌ها با افزایش سن مادر، به خصوص در مادران بالای ۳۵ سال، افزایش می‌یابد. ناهنجاری‌های ساختاری کروموزوم‌ها شامل حذف‌های بزرگ



سلول‌های فولیکولی مشتق از اپی‌تلیوم سطحی تخمدان، محصور می‌شوند (شکل ۱۷-۲). این سلول‌ها با یکدیگر، فولیکول بدوی را شکل می‌دهند. در هنگام بلوغ مجموعه‌ای از فولیکول‌ها شروع به رشد می‌کنند که به وسیله تعداد محدودی از فولیکول‌های بدوی تأمین می‌شوند. بنابراین، هر ماه ۱۵ تا ۲۰ فولیکول شروع به رشد می‌کنند که برای بلوغ از سه مرحله عبور می‌کنند: (۱) فولیکول اولیه یا پیش‌حفره‌ای، (۲) فولیکول ثانویه یا حفره‌ای و (۳) فولیکول گراف یا وزیکولار بالغ. اووسیت اولیه تا زمانی که فولیکول ثانویه بالغ گردد، در پروفاز تقسیم میوزی اول باقی می‌ماند. در این زمان، افزایش ناگهانی LH رشد بیش از تخمک‌گذاری را تحریک می‌کند: میوز I تکمیل شده و اووسیت ثانویه و جسم قطبی ایجاد می‌شوند. سپس، اووسیت ثانویه در متافاز میوز II حدود ۳ ساعت پیش از تخمک‌گذاری متوقف می‌گردد. میوز II تا زمان لقاح کامل نمی‌شود.

در جنس مذکر، سلول‌های بدوی تا زمان بلوغ در حالت کمون و استراحت باقی مانده و پس از بلوغ جنسی، به اسپرماتوگونیوم‌ها تمایز می‌یابند. این سلول‌های زایا به اسپرماتوسیت‌های اولیه تبدیل می‌شوند که به وسیله دو تقسیم میوز بی در پی، چهار اسپرماتید تولید می‌کنند (شکل ۵-۲). اسپرماتیدها دچار یک سری تغییرات می‌شوند (اسپرمیوژنیزیس) (شکل ۲۴-۲): (۱) تشکیل آکروزوم‌ها؛ (۲) متراکم شدن هسته؛ (۳) تشکیل گردن، قطعه میانی و دم و (۴) از بین رفتن قسمت اعظم سیتوپلاسم. زمان مورد نیاز برای تبدیل یک اسپرماتوگونیوم به یک اسپرماتوزون بالغ، حدوداً ۷۴ روز است.

### پرسش‌ها

۱. شایع‌ترین علت غیرطبیعی بودن تعداد کروموزوم‌ها چیست؟ مثالی از یک سندرم بالینی که ناشی از تعداد غیرطبیعی کروموزوم‌ها است ذکر کنید.
۲. علاوه بر ناهنجاری‌های تعدادی، چه نوع تغییرات کروموزومی دیگری رخ می‌دهند؟
۳. موزائیسیم چیست و چگونه اتفاق می‌افتد؟

(سندرم فریاد گربه) و حذف‌های کوچک است. حذف‌های کوچک، ژن‌های همجوار را درگیر می‌سازد که ممکن است منجر به بروز نواقصی نظیر سندرم انگلن (حذف مادری، کروموزوم 15q11-15q13) یا سندرم پرادر - ویلی (حذف 15q11-15q13) شود. از آنجایی که این سندرم‌ها بسته به این که مواد ژنتیکی معیوب از مادر به ارث ببرند یا از پدر، نمونه‌هایی از اثرگذاری (imprinting) نیز محسوب می‌گردند. جهش‌های ژنی ممکن است غالب (فقط یک ژن از جفت آل باید معیوب باشد تا باعث ایجاد تغییرات شود) یا مغلوب (هر دو ژن جفت آلی باید دچار جهش شوند) باشند. جهش‌هایی که باعث ایجاد نواقص مادرزادی می‌شوند، ژن‌های درگیر در تکوین طبیعی رویان را مبتلا می‌کنند.

روش‌های تشخیصی برای شناسایی ناهنجاری‌های ژنتیکی شامل تکنیک‌های سیتوژنتیک (cytogenetic) برای سنجیدن تعداد کروموزوم‌ها (پلوئیدی [polidy]) و تکنیک‌های نوآر بندی متافازی با قدرت تفکیک بالا (high-resolution metaphase banding) برای شناسایی وجود حذف‌های کوچک است. در روش دورگه‌سازی درجا به کمک فلوئورسنس (FISH)، از پروب‌های DNA فلوئورسنت برای شناسایی کروموزوم‌های خاص یا نواحی خاصی از کروموزوم‌ها جهت وجود حذف‌ها، جابه‌جایی‌ها و پلوئیدی استفاده می‌شود. در روش میکروآرری (microarrays) توالی‌های کوچکی از DNA بر روی چیپ‌ها (chips) به عنوان پروب برای شناسایی جهش‌ها و تغییرات سطح بیان ژن‌های ویژه استفاده می‌شود. با کمک روش تعیین توالی اگزوم (exome sequencing) ناحیه کد کننده DNA (یک درصد از کل DNA؛ اگزوم) تعیین توالی می‌شود تا جهش‌ها و پلی‌مورفیسم‌های ایجاد کننده نقایص و بیماری‌های هنگام تولد مشخص و شناسایی گردند. این روش در مقایسه با روش‌های تعیین توالی کل ژنوم، دقیق‌تر و مقرون به صرفه‌تر بوده و در زمان کمتری انجام می‌شود.

در جنس مؤنث، بلوغ از سلول‌های زایای بدوی تا گامت بالغ (اووژنیزیس) پیش از تولد آغاز می‌گردد؛ در جنس مذکر این روند اسپرماتوژنیزیس نام دارد و در هنگام بلوغ آغاز می‌شود. در جنس مؤنث، سلول‌های زایای بدوی، اووگونیوم‌ها را تشکیل می‌دهند. پس از تقسیمات میتوزی مکرر، برخی از این سلول‌ها در پروفاز میوز I متوقف می‌شوند تا اووسیت‌های اولیه را ایجاد کنند. تا ماه هفتم، تقریباً همه اووگونیوم‌ها از بین رفته و فقط اووسیت‌های اولیه باقی می‌مانند که آنها نیز توسط لایه‌ای از



## هفته اول تکوین: تخمک‌گذاری تا لانه‌گزینی

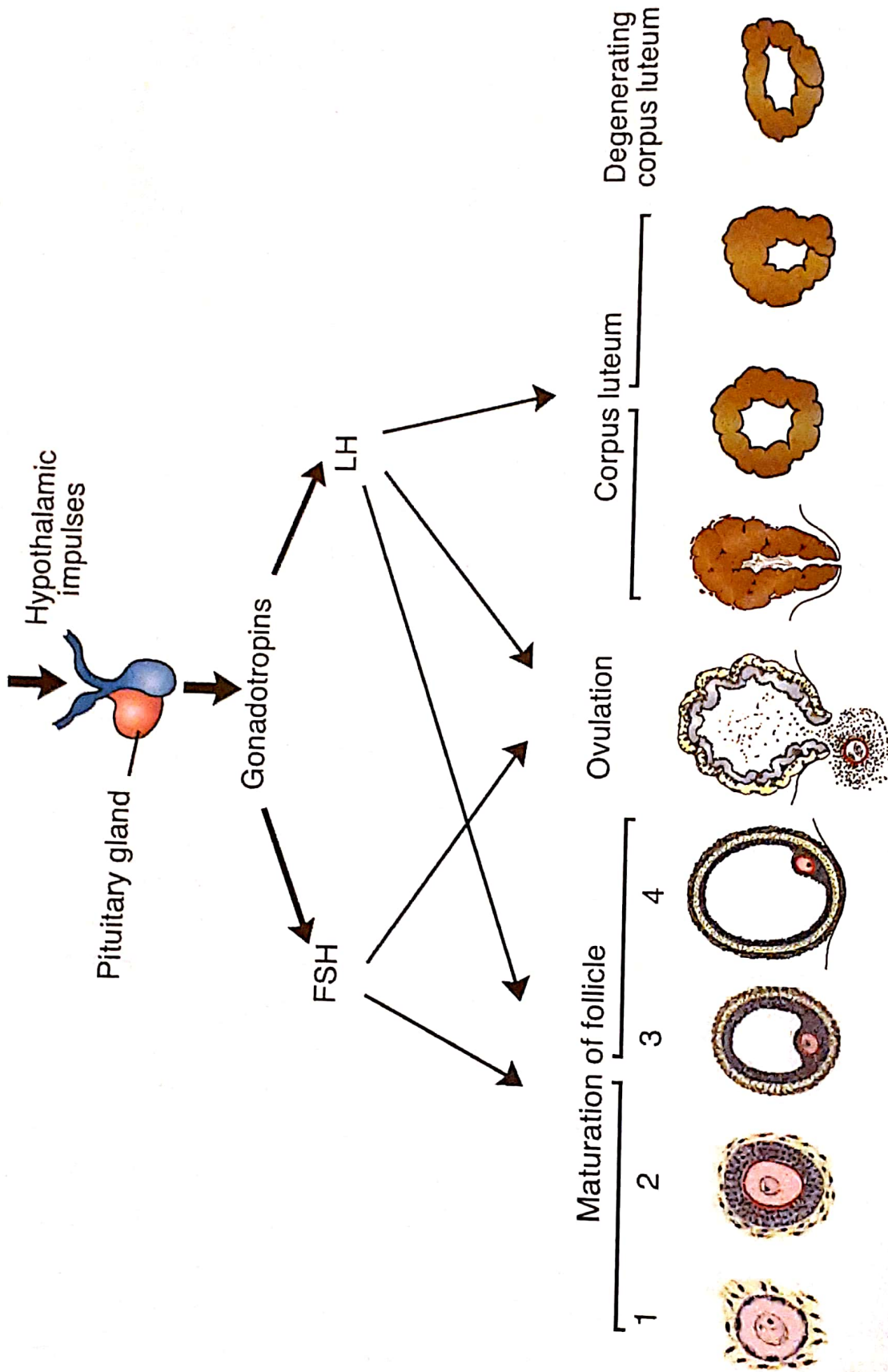
### ■ چرخه تخمدانی

در هنگام بلوغ جنسی چرخه‌های منظم ماهانه در جنس مؤنث آغاز می‌شوند. این چرخه‌های جنسی (sexual cycles) به وسیله هیپوتالاموس کنترل می‌شوند. هورمون رها کننده گنادوتروپین (gonadotropin releasing hormone [GnRH]) که به وسیله هیپوتالاموس تولید می‌شود، بر روی سلول‌های لوب قدامی غده هیپوفیز (آدنوهیپوفیز) اثر می‌گذارد تا این سلول‌ها گنادوتروپین‌ها (gonadotropins) را ترشح کنند. این هورمون‌ها که شامل هورمون تحریک کننده فولیکول (FSH) و هورمون زرده‌ای کننده (LH) (luteinizing hormone) هستند، تغییرات چرخه‌ای تخمدان را تحریک و کنترل می‌کنند. در آغاز هر چرخه تخمدانی، ۱۵ الی ۲۰ فولیکول اولیه (پیش‌حفره‌ای) تحت تأثیر FSH شروع به رشد می‌کنند (این هورمون برای تبدیل فولیکول‌های بدوی به فولیکول‌های اولیه، ضروری نیست ولی بدون آن، فولیکول‌های اولیه از بین می‌روند). بنابراین FSH، باعث رها شدن ۱۵ الی ۲۰ عدد از این سلول‌ها از مجموعه‌ای از فولیکول‌های اولیه در حال تشکیل می‌شود (شکل‌های ۱-۳ و ۲-۳). تحت شرایط طبیعی، فقط یکی از این فولیکول‌ها به بلوغ کامل رسیده و فقط یک اووسیت رها می‌شود و بقیه فولیکول‌ها تحلیل رفته و از بین می‌روند. در چرخه بعدی، گروه دیگری از فولیکول‌های اولیه شروع به رشد می‌کنند و مجدداً فقط یک فولیکول به بلوغ نهایی می‌رسد. در نتیجه، اکثر فولیکول‌ها بدون اینکه به بلوغ کامل برسند، تحلیل می‌روند. وقتی فولیکول دچار آترزی می‌شود، اووسیت و سلول‌های فولیکولی اطراف آن تحلیل رفته و به وسیله بافت

همبند جایگزین و تبدیل به جسم مسدود شده (corpus atreticum) می‌شوند. همچنین FSH بلوغ سلول‌های فولیکولی (گرانولوزای) احاطه کننده اووسیت را نیز تحریک می‌کند. در عوض تکثیر این سلول‌ها به وسیله عامل تمایز رشد ۹ (growth differentiation factor [GDF 9]) که عضو خانواده عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا (transforming growth factor- $\beta$  [TGF $\beta$ ]) است، تنظیم می‌گردد. سلول‌های گرانولوزا و تکا با مشارکت یکدیگر، استروژن تولید می‌کنند، به طوری که سلول‌های تکای داخلی آندروستندیون (androstenedione) و تستوسترون تولید می‌کنند و سلول‌های گرانولوزا این هورمون‌ها را به استرون (estrone) و ۱۷ بتا-استرادیول ( $17\beta$ -estradiol) تبدیل می‌کنند. در نتیجه تولید استروژن:

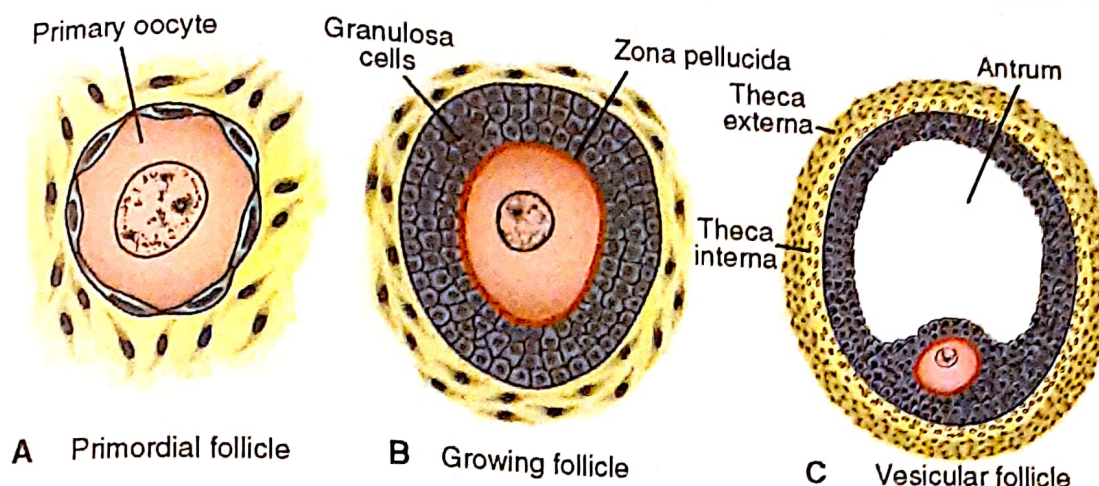
- اندومتر رحم وارد مرحله تکثیری (proliferative phase) یا فولیکولی می‌شود؛
  - مخاط گردن رحم نازک می‌شود تا امکان عبور اسپرم را فراهم سازد؛
  - غده هیپوفیز را تحریک می‌کند تا LH را ترشح نماید.
- در وسط چرخه قاعدگی، افزایش ناگهانی LH (surge LH) رخ می‌دهد که باعث:
- افزایش غلظت عامل پیش‌برنده بلوغ (maturation-promoting factor) که باعث کامل شدن میوز I اووسیت‌ها و آغاز میوز II می‌شود؛
  - تحریک تولید پروژسترون توسط سلول‌های داربست فولیکولی (لوتئینه [زرده‌ای] شدن)؛
  - پارگی فولیکول و انجام تخمک‌گذاری.





**شکل ۱-۳.** این تصویر نقش هیپوتالاموس و غده هیپوفیز را در تنظیم چرخه تخمدانی نشان می‌دهد. تحت تأثیر هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) هیپوتالاموس، غده هیپوفیز گنادوتروپین‌ها (هورمون محرک فولیکول [FSH] و هورمون زردهای [LH]) را آزاد می‌کند. فولیکول‌ها برای رشد توسط FSH و برای بلوغ توسط LH و FSH تحریک می‌شوند. تخمک‌گذاری هنگامی رخ می‌دهد که غلظت LH بالا برود. LH باعث پیشبرد تکوین جسم زرد نیز می‌شود. ۱) فولیکول بدوی؛ ۲) فولیکول در حال رشد؛ ۳) فولیکول وزیکولار؛ ۴) فولیکول وزیکولار بالغ (گراف).





**شکل ۲-۳. A.** فولیکول بدوی. **B.** فولیکول در حال رشد. **C.** فولیکول وزیکولار. هر روز چند عدد از مجموعه فولیکول‌های بدوی (A)، شروع به رشد و تکوین می‌کنند تا تبدیل به فولیکول در حال رشد شوند (B). این رشد مستقل از FSH است. سپس با پیشرفت چرخه، ترشح FSH فولیکول‌های در حال رشد را به فولیکول‌های وزیکولار (آنترال) تبدیل می‌کند (C). در چند روز آخر بلوغ فولیکول‌های وزیکولار، استروژن که توسط سلول‌های فولیکولار و تکا تولید می‌شود، باعث تحریک تولید LH توسط غده هیپوفیز می‌شود (شکل ۱-۳). هورمون LH نیز باعث می‌شود تا فولیکول میوز I را تکمیل کند و با ورود به میوز II وارد مرحله وزیکولار بالغ (گراف) شود. اووسیت سه ساعت قبل از تخمک‌گذاری در مرحله متافاز میوز II متوقف می‌شود.

### تخمک‌گذاری

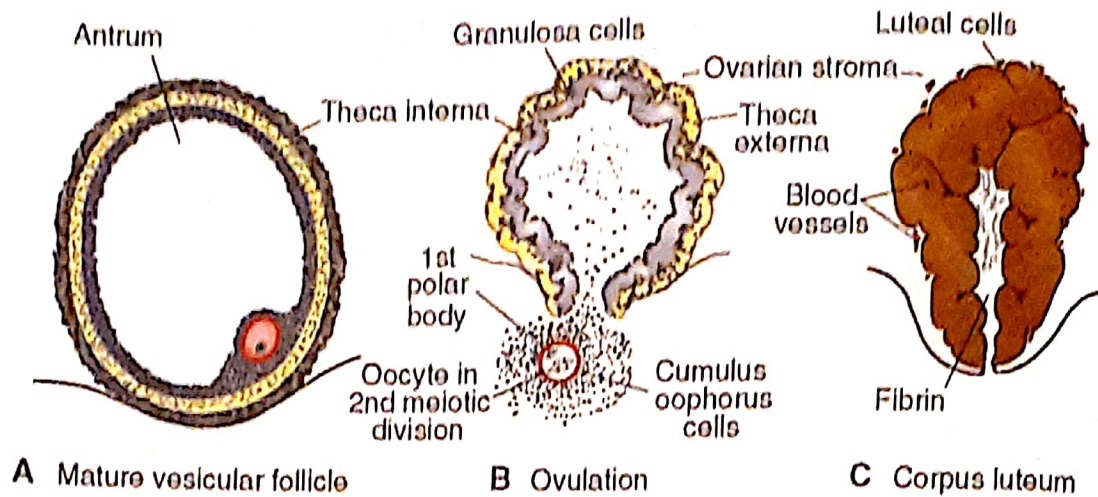
در روزهای نزدیک به تخمک‌گذاری، فولیکول وزیکولار تحت تأثیر FSH و LH به سرعت و تا قطر ۲۵ میلی‌متر رشد می‌کند تا تبدیل به فولیکول وزیکولار بالغ (گراف) شود. همزمان با آخرین مرحله تکوین فولیکول وزیکولار، یک افزایش ناگهانی در میزان LH رخ می‌دهد که باعث می‌شود اووسیت اولیه میوز I را تکمیل کرده و فولیکول وارد مرحله وزیکولار بالغ پیش از تخمک‌گذاری شود. میوز II نیز شروع می‌شود، ولی حدود ۳ ساعت قبل از تخمک‌گذاری، اووسیت در متافاز متوقف می‌گردد. در همین حین، سطح تخمدان به طور موضعی شروع به برجسته‌شدن می‌کند و در رأس آن یک نقطه بدون رگ به نام استیگما (stigma) ظاهر می‌شود. غلظت بالای LH، فعالیت کلاژناز را افزایش می‌دهد که این امر نیز باعث هضم رشته‌های کلاژن احاطه‌کننده فولیکول می‌شود. همچنین، سطح پروستاگلاندین در پاسخ به افزایش ناگهانی LH، افزایش می‌یابد و باعث انقباض موضعی عضلات دیواره تخمدان می‌گردد. این انقباضات باعث رهاشدن اووسیت به همراه سلول‌های گرانولوزای اطراف آن (با منشأ منطقه کومولوس اووفوروس) می‌گردد (تخمک‌گذاری [ovulation]). در طی این عمل

### نکات بالینی

#### تخمک‌گذاری

در طی تخمک‌گذاری، بعضی از زنان درد خفیفی را احساس می‌کنند که به عنوان درد میان‌دوره (middle pain) شناخته می‌شود. این درد به طور طبیعی، نزدیک به میانه چرخه قاعدگی اتفاق می‌افتد. همچنین، به طور کلی تخمک‌گذاری با افزایش دمای پایه بدن (basal temperature) همراه است به طوری که می‌توان با پایش دمای بدن، زمان رهاسازی اووسیت را تعیین کرد. برخی از زنان، قادر به تخمک‌گذاری نیستند، زیرا غلظت گنادوتروپین‌ها در آنها پایین است. در این موارد، می‌توان با تجویز برخی داروها رهاشدن گنادوتروپین‌ها و تخمک‌گذاری را تحریک نمود. هر چند چنین داروهایی مؤثر هستند، ولی اغلب باعث تخمک‌گذاری متعدد می‌شوند. بنابراین احتمال حاملگی‌های چندقلویی در این زنان، ۱۰ برابر بیش از جمعیت عمومی است.





**شکل ۳-۸.** فولیکول وزیکولار بالغ که در سطح تخمدان برآمده شده است. **B.** تخمک‌گذاری. اووسیت در متافاز میوز II به همراه تعداد زیادی از سلول‌های کومولوس اووفروس خارج می‌شود. سلول‌های فولیکولی باقی‌مانده در فولیکول روی هم خوابیده و به سلول‌های زرده‌ای تمایز می‌یابند. **C.** جسم زرد، توجه کنید که اندازه بزرگ جسم زرد ناشی از هیپرتروفی و تجمع چربی در سلول‌های گرانولوزا و سلول‌های تکای داخلی است. حفره باقیمانده فولیکول با فیبرین پر می‌شود.

است که اووسیت احاطه شده توسط سلول‌های گرانولوزا (شکل‌های ۳-۳B و ۳-۴) به وسیله این حرکات جارویی شکل فیمبریایا و حرکت مژک‌های پوشش اپی‌تلیومی به داخل لوله رحم منتقل می‌شود. با رسیدن اووسیت به درون لوله رحم، سلول‌های کومولوس، زواید سیتوپلاسمی خود را از ناحیه شفاف بیرون کشیده و تماس خود را با اووسیت قطع می‌کنند.

تا زمانی که اووسیت درون لوله رحم است، به وسیله مژک‌ها پیش رانده می‌شود. میزان این انتقال، توسط وضعیت اندوکراین در حین تخمک‌گذاری و پس از آن، تنظیم می‌گردد. در انسان اووسیت لقاح یافته، حدوداً ۳ تا ۴ روز بعد به حفره رحم می‌رسد.

### جسم سفید

اگر لقاح رخ ندهد، جسم زرد حدود ۹ روز پس از تخمک‌گذاری به حداکثر تکوین خود می‌رسد. این جسم به راحتی، به صورت یک برآمدگی زرد در سطح تخمدان قابل تشخیص است. در ادامه جسم زرد به علت تحلیل رفتن سلول‌های لوتال (لوتئولیزیس [luteolysis]) و تشکیل یک توده از بافت جوشگاه لیفی، کوچک می‌شود تا جسم سفید (corpus albicans) به وجود بیاید. همزمان با آن، تولید پروژسترون کاهش یافته و خونریزی قاعدگی تسریع می‌شود. اگر اووسیت بارور شود تحلیل رفتن جسم زرد در اثر حضور هورمون گنادوتروپین جفتی انسان

اووسیت در خارج از تخمدان شناور می‌گردد (شکل ۳-۳). سپس برخی از سلول‌های کومولوس اووفوروس، در پیرامون ناحیه شفاف قرار گرفته و تاج شعاعی (corona radiata) را شکل می‌دهند (شکل‌های ۳-۲B الی ۳-۶).

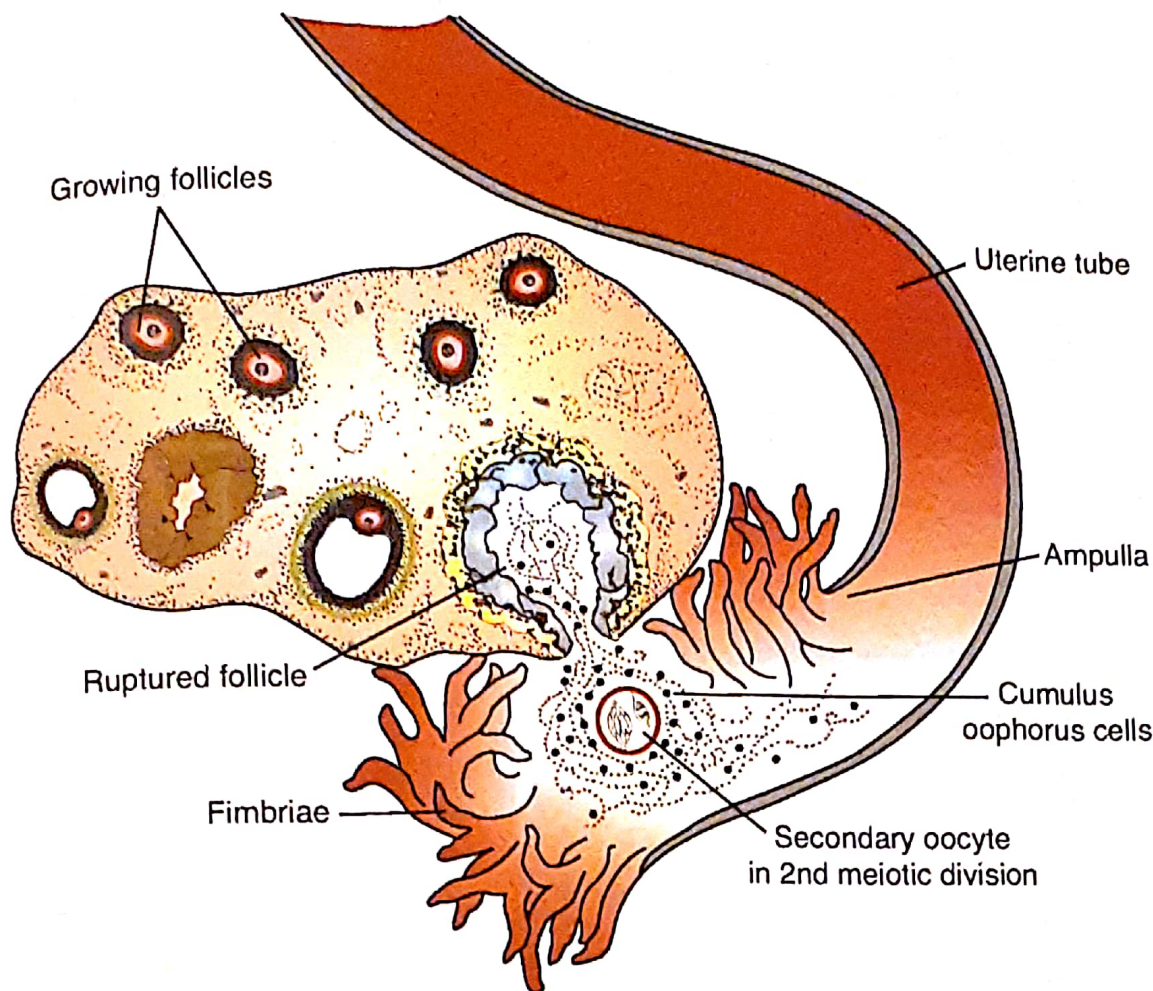
### جسم زرد

پس از تخمک‌گذاری، سلول‌های گرانولوزا در دیواره فولیکول پاره شده باقی می‌مانند و همراه با سلول‌های تکای داخلی، توسط عروق اطراف رگدار می‌شوند. تحت تأثیر LH، این سلول‌ها رنگدانه زردرنگی پیدا کرده و تبدیل به سلول‌های زرده‌ای (lutein cells) می‌شوند که جسم زرد (corpus luteum) را می‌سازند و هورمون پروژسترون (progesterone) را ترشح می‌کنند (شکل ۳-۳C). پروژسترون به همراه هورمون‌های استروژنی باعث ورود مخاط رحم به مرحله پروژسترونی (progestational) یا ترشحي (secretory) می‌شود تا برای لانه‌گزینی رویان آماده گردد.

### انتقال اووسیت

بلافاصله قبل از تخمک‌گذاری، فیمبریایا (fimbriae) لوله رحم بر روی سطح تخمدان شروع به حرکات رفت و برگشت کرده و در لوله رحم، انقباضات منظمی آغاز می‌شود. تصور بر این





شکل ۳-۴. ارتباط فیمبریاها و تخمدان. فیمبریاها اووسیت را گرفته و به طرف لوله رحمی هدایت می‌کنند.

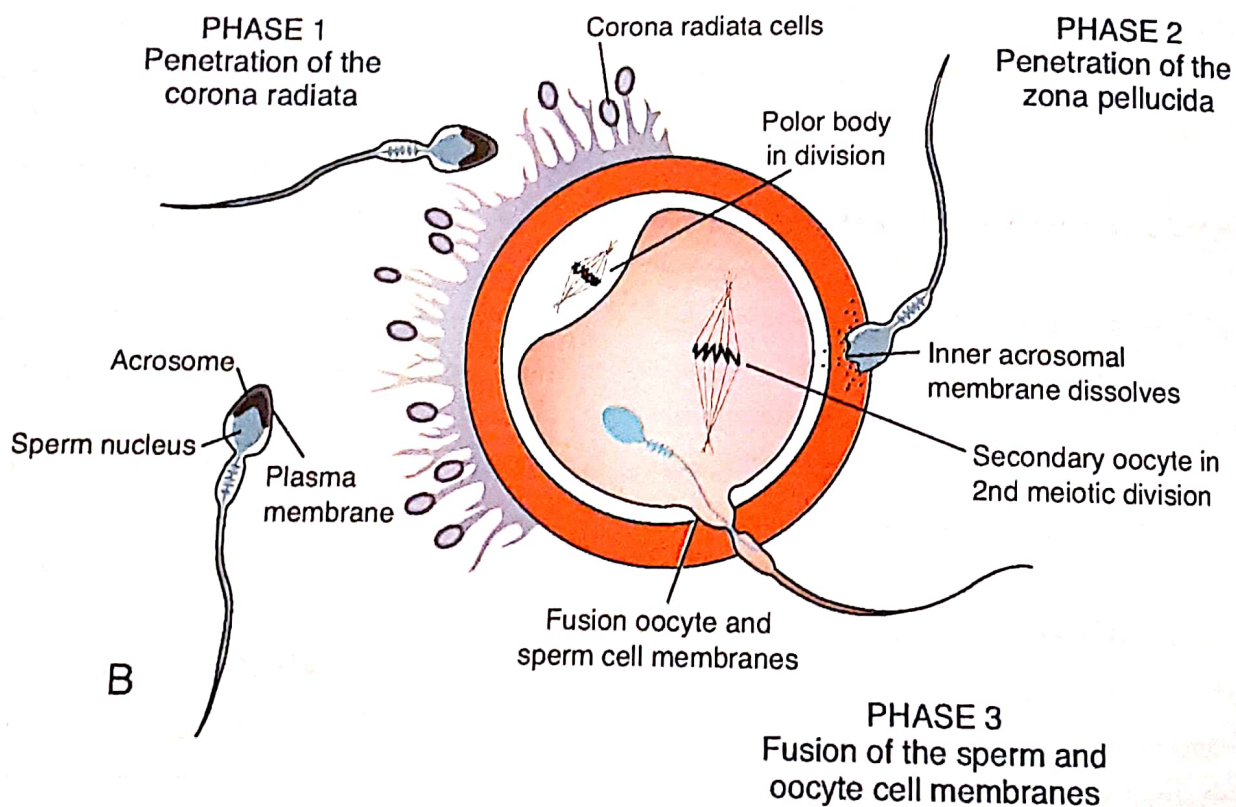
### ■ لقاح

لقاح (fertilization) روندی است که در آن گامت‌های نر و ماده با هم یکی می‌شوند. این عمل در منطقه آمپول (ampullary region) لوله رحم صورت می‌گیرد. این منطقه، پهن‌ترین قسمت لوله بوده و به تخمدان نزدیک است (شکل ۳-۴). اسپرماتوزون‌ها ممکن است در دستگاه تناسلی جنس مؤنث برای چند روز زنده باقی بمانند.

فقط ۱ درصد اسپرم‌هایی که وارد واژن می‌شوند، به سرویکس (گردن رحم) می‌رسند و ممکن است برای ساعات زیادی در آنجا زنده باقی بمانند. حرکت اسپرم از سرویکس به سمت لوله رحم، به وسیله انقباض عضلانی رحم و لوله رحم صورت می‌گیرد. در این جابه‌جایی حرکت رو به جلوی خود اسپرم نقش اندکی دارد. حرکت اسپرم از سرویکس تا لوله رحم می‌تواند سریع (۳۰ دقیقه) یا آهسته (۶ روز) باشد. تحرک اسپرم پس از

نمی‌گیرد. این هورمون از سین‌سیتیوتروفوبلاست (syncytiotrophoblast) رویان در حال تکوین ترشح می‌شود. رشد جسم زرد ادامه یافته و جسم زرد حاملگی (corpus luteum graviditatis) را شکل می‌دهد. تا پایان ماه سوم، این ساختار ممکن است یک سوم تا نیمی از حجم کلی تخمدان را اشغال کند. سلول‌های لوتئال زرد رنگ به ترشح پروژسترون تا پایان ماه چهارم ادامه می‌دهند؛ پس از آن، این سلول‌ها به آرامی تحلیل می‌روند، زیرا ترشح پروژسترون توسط جزء تروفوبلاستی جفت (placenta) برای ادامه حاملگی کافی است. برداشتن جسم زرد حاملگی پیش از ماه چهارم، معمولاً منجر به سقط می‌شود.





**شکل ۳-۵. A.** تصویر میکروسکوپ الکترونی اسپرم که به ناحیه شفاف متصل شده است. **B.** سه مرحله نفوذ به تخمک. در مرحله ۱ اسپرماتوزون‌ها از سد تاج شعاعی می‌گذرند. در مرحله ۲ یک یا تعداد بیشتری اسپرم از ناحیه شفاف عبور می‌کنند. در مرحله ۳، یک اسپرماتوزون از غشای تخمک عبور کرده و غشای پلاسمایی خود را از دست می‌دهد. در این تصاویر، اسپرماتوسیت طبیعی همراه با کلاهک آکروزومی نشان داده شده است.



(کورونا رادیاتا) عبور می‌کند (شکل ۵-۳).

## مرحله ۲: نفوذ به ناحیه شفاف

ناحیه شفاف یک سپر گلیکوپروتئینی احاطه کننده اووسیت است که اتصال اسپرم را تسهیل و آن را در سطح اووسیت باقی نگه می‌دارد تا واکنش آکروزومی القاء شود. هم اتصال و هم واکنش آکروزومی به وسیله یک پروتئین ناحیه شفاف به نام لیگاند ZP3 تنظیم می‌گردد. ترشح آنزیم‌های آکروزومی (آکروزین) این امکان را به اسپرم می‌دهد تا به ناحیه شفاف نفوذ کرده و در تماس با غشاء پلاسمایی اووسیت قرار بگیرد (شکل ۵-۳). نفوذپذیری ناحیه شفاف، هنگامی که سر اسپرم با سطح اووسیت تماس می‌یابد، تغییر می‌کند. این تماس منجر به رهاس شدن آنزیم‌های لیزوزومی از گرانول‌های قشری (cortical granules) مستقر در زیر غشاء پلاسمایی اووسیت می‌شود. در عوض، این آنزیم‌ها خصوصیات ناحیه شفاف (واکنش ناحیه شفاف [zona reaction]) را تغییر داده و از نفوذ اسپرم جلوگیری می‌کند. همچنین مناطق گیرنده را بر روی سطح ناحیه شفاف که برای گونه خاصی از اسپرماتوزون اختصاصی هستند، غیرفعال می‌سازند. اسپرماتوزون‌های دیگری نیز وارد ناحیه شفاف می‌شوند ولی فقط یکی از آنها قادر به نفوذ در اووسیت است (شکل ۶-۳).

## مرحله ۳: یکی شدن غشاهای سلولی اووسیت و اسپرم

اتصال ابتدایی اسپرم به اووسیت، تا حدی به وسیله برهم‌کنش اینتگرین‌ها بر روی اووسیت و لیگاندهای آنها [دیس‌اینتگرین‌ها (disintegrins)] بر روی اسپرم صورت می‌گیرد. پس از اتصال، غشاهای پلاسمایی اسپرم و اووسیت یکی می‌شوند (شکل ۵-۳). از آنجایی که غشاء پلاسمایی پوشاننده کلاهیک آکروزومی در طی واکنش آکروزومی ناپدید می‌شود، اتصال حقیقی بین غشای اووسیت و غشای پوشاننده منطقه خلفی سر اسپرم به وجود می‌آید (شکل ۵-۳). در انسان هم سر و هم دم اسپرماتوزون (اسپرم) وارد سیتوپلاسم اووسیت می‌شود، ولی غشاء پلاسمایی در خارج از سطح اووسیت باقی می‌ماند. به محض ورود اسپرماتوزون به درون اووسیت، اووسیت به سه طریق پاسخ می‌دهد:

رسیدن به تنگه رحم (isthmus)، کم شده و مهاجرت آن متوقف می‌گردد. در زمان تخمک‌گذاری، مجدداً به علت مواد شیمیایی جذب کننده (chemoattractants) مترشح شده از سلول‌های کومولوس احاطه کننده اووسیت، اسپرم متحرک شده و به سمت آمپول، جایی که معمولاً لقاح صورت می‌گیرد، حرکت می‌کند. اسپرماتوزون (اسپرم) در ابتدای ورود به دستگاه تناسلی جنس مؤنث، قادر به لقاح نیست و باید تحت فرآیندهای (۱) توان‌یابی (capacitation) و (۲) واکنش آکروزومی (acrosome reaction) قرار بگیرد تا این توانایی را پیدا کند. توان‌یابی دوره‌ای از آماده شدن در دستگاه تناسلی جنس مؤنث است که در انسان تقریباً ۷ ساعت طول می‌کشد. بنابراین رسیدن سریع اسپرم به محل آمپول یک برتری و حسن محسوب نمی‌شود، زیرا اسپرمی که روند توان‌یابی را کسب نکرده است قادر به بارور کردن تخمک نمی‌باشد. بیشتر این آماده‌سازی که در لوله رحم صورت می‌گیرد، برهم‌کنش‌های اپی‌تلیالی بین اسپرم و سطح مخاطی لوله رحم است. در طی این مدت، پوشش گلیکوپروتئینی و پروتئین‌های پلاسمایی مایع منی از غشاء پلاسمایی ناحیه آکروزومی اسپرماتوزون، برداشته می‌شوند. فقط اسپرم‌های توانمند شده می‌توانند از سلول‌های تاج شعاعی عبور کرده و واکنش آکروزومی را انجام دهند.

**واکنش آکروزومی** که پس از اتصال اسپرم به ناحیه شفاف (ZP) صورت می‌گیرد، توسط پروتئین‌های ناحیه شفاف القاء می‌شود. این واکنش در هنگام آزادسازی آنزیم‌های مورد نیاز برای نفوذ به ناحیه شفاف، از جمله مواد شبه آکروزین و شبه تریپسین به اوج خود می‌رسد (شکل ۵-۳).

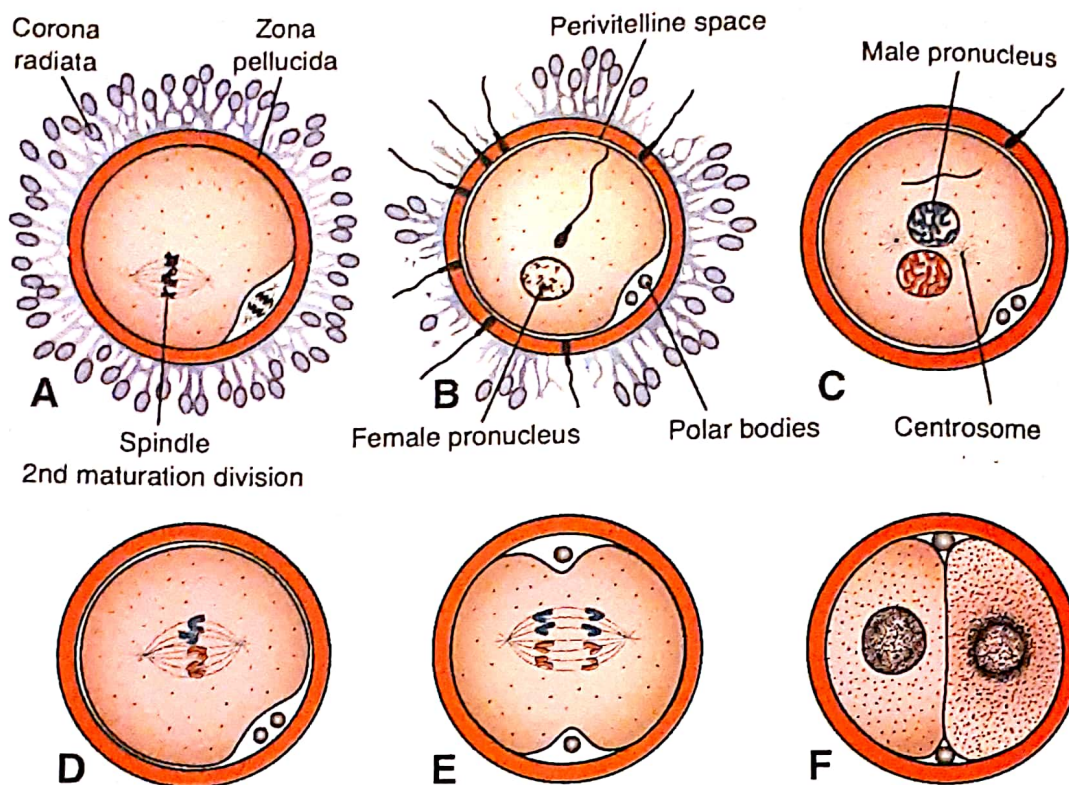
مراحل لقاح عبارتند از:

- مرحله (۱) نفوذ به تاج شعاعی
- مرحله (۲) نفوذ به ناحیه شفاف
- مرحله (۳) یکی شدن غشاهای سلولی اووسیت و اسپرم

## مرحله ۱: نفوذ به تاج شعاعی

از ۲۰۰ الی ۳۰۰ میلیون اسپرماتوزونی که وارد دستگاه تناسلی جنس مؤنث می‌شوند، فقط ۳۰۰ الی ۵۰۰ عدد از آنها به منطقه لقاح می‌رسند و در نهایت فقط یکی از آنها، اووسیت را بارور می‌سازد. تصور بر این است که سایر اسپرم بارور کننده کمک می‌کنند تا از موانع محافظت کننده از گامت ماده (اووسیت) عبور کند. اسپرم توانمند شده به راحتی از بین سلول‌های تاج شعاعی





**شکل ۳-۶. A.** اووسیت بلافاصله بعد از تخمک‌گذاری که دوک تقسیم میوز دوم در آن دیده می‌شود. **B.** یک اسپرماتوزون وارد اووسیت شده و اووسیت تقسیم دوم میوز خود را به پایان رسانده است. کروموزوم‌های اووسیت در هسته وزیکولی یا همان پیش هسته ماده آرایش یافته‌اند. سرهای چندین اسپرم به ناحیه شفاف چسبیده‌اند. **C.** پیش‌هسته‌های نر و ماده. **D, E.** کروموزوم‌ها بر روی دوک تقسیم آرایش یافته و به طور طولی شکافته می‌شوند تا کروماتیدها به قطب‌های مخالف بروند. **F.** مرحله دو سلولی.

۱. واکنش‌های قشری و ناحیه شفاف. به علت رها شدن گرانول‌های قشری اووسیت که حاوی آنزیم‌های لیزوزومی هستند، (۱) غشاء اووسیت نسبت به ورود سایر اسپرماتوزون‌ها غیرقابل نفوذ می‌شود و (۲) ناحیه شفاف با تغییر ساختار و ترکیب خود از اتصال و نفوذ اسپرم ممانعت به عمل می‌آورد. این واکنش‌ها از وضعیت چند اسپرمی (polyspermy) [نفوذ بیش از یک اسپرماتوزون به درون اووسیت] جلوگیری می‌کند.

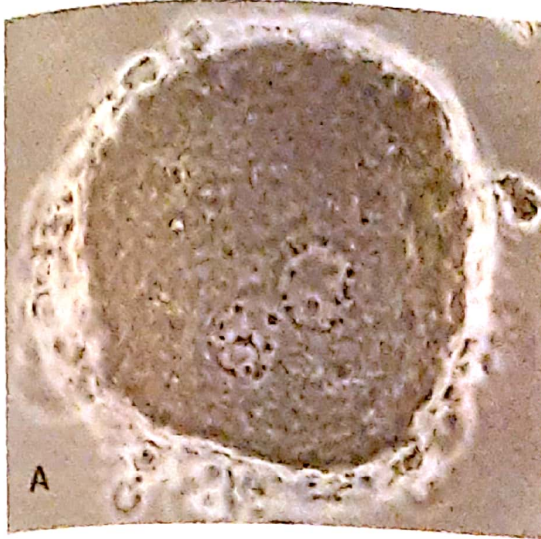
۲. از سرگیری تقسیم میوز دوم. اووسیت تقسیم میوز دوم خود را بلافاصله پس از ورود اسپرماتوزون به اتمام می‌رساند. یکی از سلول‌های دختر که مقدار خیلی کمی سیتوپلاسم دریافت می‌کند، جسم قطبی دوم و سلول دختر دیگر اووسیت نهایی (definitive oocyte) نامیده می‌شوند. کروموزوم‌های اووسیت نهایی (۲۲ کروموزوم به

اضافه کروموزوم X) در یک هسته حبابی (وزیکولار) به نام پیش‌هسته ماده (female pronucleus) آرایش می‌یابند (شکل‌های ۳-۶ و ۳-۷).

۳. فعال شدن متابولیک اووسیت. احتمالاً ماده فعال کننده اووسیت توسط اسپرماتوزون منتقل می‌شود. فعال شدن پس از اتصال را می‌توان به عنوان رخداد‌های ابتدایی مولکولی و سلولی مرتبط با روند امبریونیزیس (رویان‌زایی) اولیه در نظر گرفت.

اسپرماتوزون، حرکت رو به جلوی خود را تا رسیدن به نزدیکی پیش هسته ماده ادامه می‌دهد. هسته اسپرماتوزون متورم شده و پیش هسته نر (male pronucleus) را تشکیل می‌دهد (شکل ۳-۶)؛ دم اسپرم نیز جدا شده و از بین می‌رود. از نظر مورفولوژی، پیش هسته‌های نر و ماده غیرقابل افتراق





شکل ۷-۳. A. نمای فاز کنتراست مرحله پیش هسته‌ای یک اووسیت لقاح یافته انسان با پیش هسته‌های نر و ماده. B. مرحله دو سلولی زیگوت انسان.

پدري (که مضاعف شده‌اند) از محل سانترومر، به طور طولی جدا شده و کروماتیدهای خواهری به سوی قطب‌های مخالف حرکت می‌کنند و هر سلول تخم دارای تعداد طبیعی دیپلوئید از کروموزوم‌ها و DNA می‌گردد (شکل ۶D,E-۳). همزمان با حرکت کروماتیدهای خواهری به سمت قطب‌های مخالف، یک شکاف عمیق در سطح سلول ظاهر می‌شود که به تدریج سیتوپلاسم را به دو قسمت تقسیم می‌کند (شکل‌های ۶F-۳ و ۷B-۳).

هستند و در نهایت، در تماس نزدیک با یکدیگر قرار گرفته و پوشش‌های هسته‌ای خود را از دست می‌دهند (شکل ۷A-۳). در طی رشد پیش هسته‌های نر و ماده (که هر دو هاپلوئید هستند)، DNA هر پیش هسته مضاعف (هماندسازی) می‌شود. اگر همانندسازی انجام نگیرد، هر یک از سلول‌های تخم دوسلولی (two-cell) فقط نیمی از مقدار طبیعی DNA را خواهد داشت. بلافاصله پس از سنتز DNA، کروموزوم‌ها بر روی دوک تقسیم سازمان‌دهی شده و برای تقسیم میتوزی طبیعی آماده می‌گردند. ۲۳ کروموزوم مادری و ۲۳ کروموزوم

## نکات بالینی

### روش‌های جلوگیری از بارداری

روش‌های جلوگیری از بارداری (barrier methods of contraception) عبارتند از: (۱) کاندوم برای مردان (از جنس لاتکس) که اغلب حاوی مواد شیمیایی کشنده اسپرم (spermicides) بوده و بر روی آلت تناسلی (penis) کشیده می‌شود و (۲) کاندوم برای زنان که از پلی اورتان ساخته شده و در درون واژن قرار می‌گیرد. سایر حائل‌هایی که درون واژن قرار می‌گیرند عبارتند از: دیافراگم، کلاهک گردن رحم (cervical cap) و اسفنج ضد بارداری (contraceptive sponge).

روش‌های هورمونی (hormonal methods) از

روش‌های رایج پیشگیری از بارداری هستند. در این روش‌ها هورمون‌های زنانه استروژن و یا پروژستین (progestin) تهیه می‌گردند. این هورمون‌ها باعث توقف تخمک‌گذاری (با جلوگیری از رهاسازی FSH و LH از غده هیپوفیز)، تغییر اپی تلیوم رحم و ضخیم شدن مخاط گردن رحم (که منجر به عبور سخت اسپرم به درون رحم می‌گردد) می‌شود. جلوگیری از بارداری به روش هورمونی با تجویز قرص‌های ضد بارداری، کاشت زیر پوستی (skin patch)، حلقه واژینال (vaginal ring)، تزریق یا ایمپلنت (کاشت) صورت می‌گیرد. دو نوع قرص ضد بارداری وجود دارد: (۱) ترکیب استروژن و آنالوگ پروژسترون (پروژستین) و



می‌باشد. ناباروری مردان ممکن است نتیجه تعداد ناکافی اسپرم‌ها و/یا تحرک ضعیف آنها باشد. به طور طبیعی در هر انزال ۲ الی ۶ میلی‌لیتر مایع منی (سیمن) و حدود ۱۰۰ میلیون اسپرم در هر میلی‌لیتر مایع خارج می‌شود. مردانی با ۲۰ میلیون اسپرم در هر میلی‌لیتر یا ۵۰ میلیون اسپرم در کل انزال، معمولاً بارور هستند. ممکن است ناباروری در زنان به چند علت باشد که از آن جمله می‌توان به انسداد لوله‌های رحم (شایع‌ترین علت آن بیماری التهابی لگن [pelvic inflammatory disease] است)، مخاط ضد اسپرم گردن رحم، ایمنی به اسپرماتوزون‌ها، عدم تخمک‌گذاری و سایر موارد اشاره کرد.

کلوئیفن سیترات (clomiphene citrate [clomid]) دارویی است که با افزایش غلظت FSH باعث تحریک تخمک‌گذاری می‌شود. در ابتدا این دارو در چرخه قاعدگی تجویز می‌شد تا تخمک‌گذاری در زنانی که تخمک‌گذاری ندارند و یا تخمک‌گذاری نامنظمی دارند، صورت گیرد. همچنین این دارو باعث تحریک تکوین تخم برای استفاده در روش‌های لقاح آزمایشگاهی می‌شود.

یک الی دو درصد از تمام حاملگی‌ها در ایالات متحده با استفاده از فناوری‌های کمک باروری (assisted reproductive technology [ART]) رخ می‌دهد. حاملگی با کمک این روش‌ها، با افزایش نارسی (سن حاملگی کمتر از ۳۷ هفته)، وزن کم هنگام تولد (کمتر از ۲۵۰۰ گرم)، وزن خیلی کم هنگام تولد (کمتر از ۱۵۰۰ گرم) و برخی اختلالات مادرزادی همراه هستند. بخش عمده‌ای از چنین نتایج نامطلوبی به علت افزایش میزان تولدهای چندگانه (دوقلویی، سه‌قلویی و غیره) که در حاملگی‌های صورت گرفته با روش ART شایع هستند، می‌باشند. ولی به هر حال، مطالعات جدید نشان داده‌اند که حتی در بین تولدهای تک‌قلویی با کمک ART نیز افزایش میزان وزن کم در هنگام تولد و نقایص مادرزادی وجود دارد. برخی از رویکردهای مورد استفاده در ART به شرح زیر هستند:

**لقاح آزمایشگاهی (in vitro fertilization [IVF])** تخمک انسان و انتقال رویان، روشی متداول بوده که در آزمایشگاه‌های سرتاسر جهان انجام می‌گیرد. رشد فولیکول در تخمدان با تجویز گنادوتروپین‌ها تحریک می‌شود. بلافاصله قبل از تخمک‌گذاری، زمانی که اووسیت در مراحل پایانی تقسیم میوزی اول است، اووسیت‌ها توسط

(۲) فقط متشکل از پروژستین، هر دو نوع قرص‌ها مفید هستند ولی بنا به دلایل متعدد یکی از آنها برای برخی زنان مناسب است.

**قرص ضد بارداری مردان** نیز تولید و در کارآزمایی‌های بالینی آزمایش شده‌اند. این قرص حاوی یک آندروژن مصنوعی است که از ترشح LH و FSH جلوگیری کرده و یا تولید اسپرم را متوقف می‌کند (در ۷۰ الی ۹۰ درصد مردان) و یا سطح آن را به سطح غیر قابل لقاح کاهش می‌دهد.

**دستگاه داخل رحمی (Intrauterine device [IUD])** یک وسیله کوچک T شکل است. دو نوع IUD وجود دارد: هورمونی و مسی. نوع هورمونی با رهاسازی پروژستین باعث ضخیم شدن مخاط گردن رحم می‌شود. ضخیم‌شدگی مخاط گردن مانع ورود اسپرم به رحم می‌شود. همچنین با این وسیله ممکن است فعالیت اسپرم‌ها و میزان زنده بودن هم اسپرم و هم تخم‌ها کاهش یابد. همچنین دستگاه داخل رحمی مسی با رهاسازی مس به درون رحم مانع لقاح یا اتصال تخم لقاح یافته به جدار رحم می‌شود. همچنین مس از ورود اسپرم به لوله رحمی جلوگیری می‌کند.

**قرص‌های ضد بارداری اورژانسی (emergency contraceptive pills [ECPs])** اگر ۱۲۰ ساعت بعد از مقاربت جنسی استفاده شوند، منجر به عدم باروری می‌گردد. ممکن است این قرص‌ها به صورت دوز بالای پروژستین تنها و یا به صورت ترکیبی با استروژن (Plan B) تجویز شود. انواع دیگر ECPs یعنی میفپرستون (mifepristone [RU-486]) و اولیپرستال استات (ulipristal acetate [ella]) به عنوان داروهای ضد هورمونی عمل می‌کنند. میفپرستون اگر بعد از لانه‌گزینی مصرف شود، باعث سقط جنین نیز می‌شود.

**نابارورسازی (sterilization)** نوع دیگری از روش‌های جلوگیری از بارداری است. این روش در مردان وازکتومی (vasectomy) است. در وازکتومی مجرای دفران (لوله انتقال دهنده اسپرم‌ها از بیضه تا پنیس) مسدود می‌شود تا اسپرم‌ها وارد مایع منی نگردند. روش نابارورسازی در زنان بستن یا مسدود کردن لوله‌های رحمی است. این روش‌ها هم برای مردان و هم برای زنان در برخی موارد قابل برگشت هستند.

#### ناباروری

ناباروری (infertility) مشکل ۱۵ تا ۳۰ درصد زوج‌ها



گاهی اوقات باعث چند قلوزایی می‌شود.

شیوع چند قلوزایی به سن مادر (با بروز بالاتر در زنان جوان‌تر) و تعداد جنین‌های منتقل شده بستگی دارد. شانس چند قلوزایی در زنان ۲۹-۲۰ ساله و با سه جنین منتقل شده، ۴۶ درصد است. چند قلوزایی مناسب نیست زیرا با میزان بالای مرگ و میر همراه است.

در ناباروری مردانه شدید که در آن در هر انزال تعداد بسیار کمی اسپرم زنده بوده (الیگوزواسپرمی [oligozoospermia]) یا حتی هیچ اسپرم زنده‌ای ندارد (آزواسپرمی [azoospermia])، می‌توان با استفاده از روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) بر این مشکل غلبه کرد. در این روش، یک اسپرم منفرد که ممکن است از هر نقطه دستگاه تولید مثلی نر به دست آید درون سیتوپلاسم اووسیت، جهت بارورسازی آن تزریق می‌گردد. این رویکرد، یک روش جایگزین به جای استفاده از اهدای اسپرم در روش IVF برای زوج‌ها می‌باشد. این روش میزان تولد نوزادانی با حذف‌شدگی کروموزوم Y را بالا می‌برد و به نظر می‌رسد با شیوع بالاتر نقایص مادرزادی در مقایسه با روش‌های IVF استاندارد، همراه باشد.

عمل لاپاروسکوپی (laparoscopy) و به وسیله یک دستگاه مک‌سند (aspirator) از فولیکول‌های تخمدان خارج می‌گردند. اووسیت در یک محیط کشت ساده قرار داده شده و بلافاصله اسپرم به آن اضافه می‌شود. البته می‌توان اسپرم منفرد را به درون سیتوپلاسم اووسیت تزریق کرد تا لقاح صورت گیرد. این روش اخیر تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (intracytoplasmic sperm injection: ICSI) نام دارد و در موارد ناباروری به علت مردانه استفاده می‌شود. در هر دو روش اووسیت‌های بارور شده تا مرحله هشت سلولی پایش شده و سپس برای رشد تا زمان پایان حاملگی، درون رحم قرار می‌گیرند.

میزان موفقیت IVF به سن مادر بستگی دارد. اگر سن مادر کمتر از ۳۵ سال باشد، تقریباً ۳۰ درصد زوج‌ها پس از یک بار اقدام به IVF بارور می‌شوند. در سنین ۳۵ الی ۳۷ سالگی این میزان به ۲۵ درصد و در ۳۸ الی ۴۰ سالگی به ۱۷ درصد و در سنین بالاتر از ۴۰ سال به کمتر از ۵ درصد کاهش می‌یابد. علاوه بر این، میزان پایین موفقیت این روش با میزان بالاتر ناهنجاری‌های مادرزادی همراه است. به منظور افزایش شانس بارداری موفق، چهار یا پنج اووسیت جمع‌آوری و بارور شده و در رحم قرار می‌گیرند. این کار

نتایج اصلی لقاح عبارتند از:

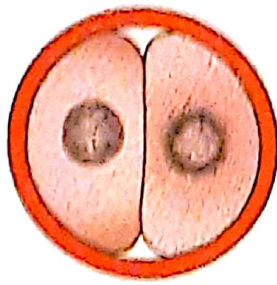
- بازایی تعداد دیپلوئید کروموزوم‌ها: نیمی از مادر و نیمی از پدر. بدین وسیله، سلول تخم حاوی ترکیب جدیدی از کروموزوم‌ها و متفاوت از هر دو والد می‌شود.
- تعیین جنسیت فرد جدید: اسپرم حامل کروموزوم X، مولد رویان ماده (XX) و اسپرم حامل کروموزوم Y، مولد رویان نر (XY) می‌شود. بدین ترتیب، جنسیت کروموزومی رویان در هنگام لقاح تعیین می‌گردد.
- شروع تسهیم (cleavage): بدون لقاح، معمولاً اووسیت ۲۴ ساعت پس از تخم‌گذاری از بین می‌رود.

## ■ تسهیم

به محض اینکه سلول تخم به مرحله دو سلولی رسید، متحمل

یک سری تقسیمات میتوزی بیشتری می‌شود تا تعداد سلول‌ها افزایش یابد. این سلول‌ها، که با هر تقسیم تسهیمی (cleavage) کوچک‌تر می‌گردند، تحت عنوان بلاستومر (blastomer) شناخته می‌شوند (شکل ۸-۳). تا مرحله هشت سلولی، سلول‌ها یک مجموعه منظم سست را تشکیل می‌دهند (شکل ۹A-۳). ولی پس از تسهیم سوم تماس بلاستومرها با یکدیگر افزایش یافته و یک توبی فشرده از سلول‌ها که توسط اتصالات محکم (tight junctions) به یکدیگر چسبیده‌اند، تشکیل می‌شود (شکل ۹B-۳). این روند که فشرده‌سازی (compaction) نام دارد، سلول‌های داخلی را که به طور گسترده‌ای به وسیله اتصالات شکاف‌دار (gap junctions) با یکدیگر ارتباط دارند، از سلول‌های خارجی تفکیک می‌کند. حدود ۳ روز پس از لقاح، سلول‌های رویان فشرده شده، مجدداً تقسیم می‌شوند تا مورولای (morula) [توت: mulberry] ۱۶ سلولی را ایجاد کنند. سلول‌های داخلی مورولا، توده سلولی





Two-cell stage

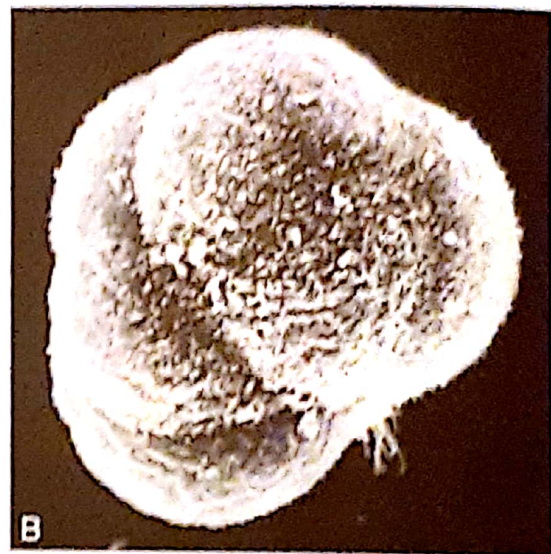
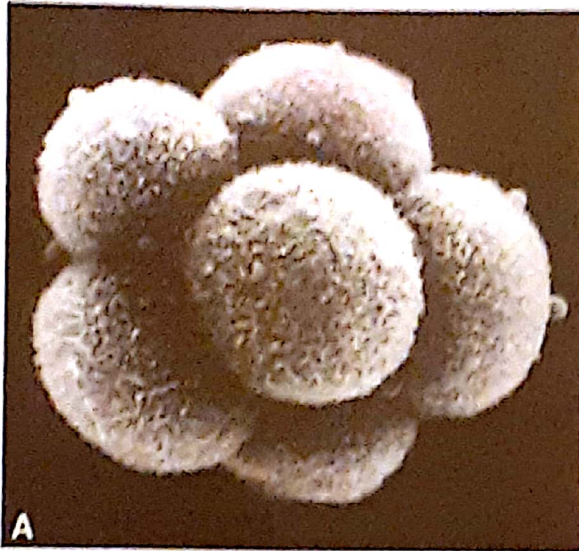


Four-cell stage



Morula

**شکل ۳-۸.** تکوین زیگوت از مرحله دو سلولی تا انتهای مرحله مورولا. مرحله دو سلولی تقریباً ۳۰ ساعت، مرحله ۴ سلولی تقریباً ۴۰ ساعت، مرحله ۱۶-۳۲ سلولی تقریباً سه روز و مرحله مورولا تقریباً چهار روز بعد از لقاح ایجاد می‌گردد. در این مدت، بلاستومرها توسط ناحیه شفاف پوشیده شده‌اند، این ناحیه در پایان روز چهارم ناپدید می‌شود.



**شکل ۳-۹.** میکروگراف‌های میکروسکوپ الکترونی از رویان هشت سلولی غیرمتراکم (A) و متراکم (B) موش. در مرحله غیر متراکم، حدود هر بلاستومر مشخص است، در حالی که بعد از متراکم شدن، ارتباطات سلول به سلول به حداکثر حالت ممکن رسیده و حدود سلولی نامشخص می‌شود.

نفوذ از طریق ناحیه شفاف به درون فضاهای بین سلولی توده سلولی داخلی می‌کند. به تدریج، فضاهای بین سلولی به یکدیگر پیوسته و در نهایت یک حفره منفرد به نام بلاستوسل (blastocoele) تشکیل می‌گردد (شکل ۳-۱۰ A, B). در این هنگام رویان، بلاستوسیست (blastocyst) نامیده می‌شود. سلول‌های توده سلولی داخلی که در این زمان امبریوبلاست (embryoblast) نامیده می‌شوند در یک قطب بوده و سلول‌های توده سلول خارجی یا تروفوبلاست (trophoblast) پهن شده و دیواره اپی‌تلیالی بلاستوسیست را تشکیل می‌دهند (شکل ۳-۱۰ A, B). ناحیه شفاف ناپدید شده و

داخلی (inner cell mass) و سلول‌های اطراف آنها، توده سلولی خارجی (outer cell mass) را به وجود می‌آورند. توده سلولی داخلی به بافت‌های رویان اصلی (embryo proper) تبدیل می‌شود و توده سلولی خارجی تروفوبلاست (trophoblast) را که بعداً در تشکیل جفت (placenta) شرکت می‌کند، خواهد ساخت.

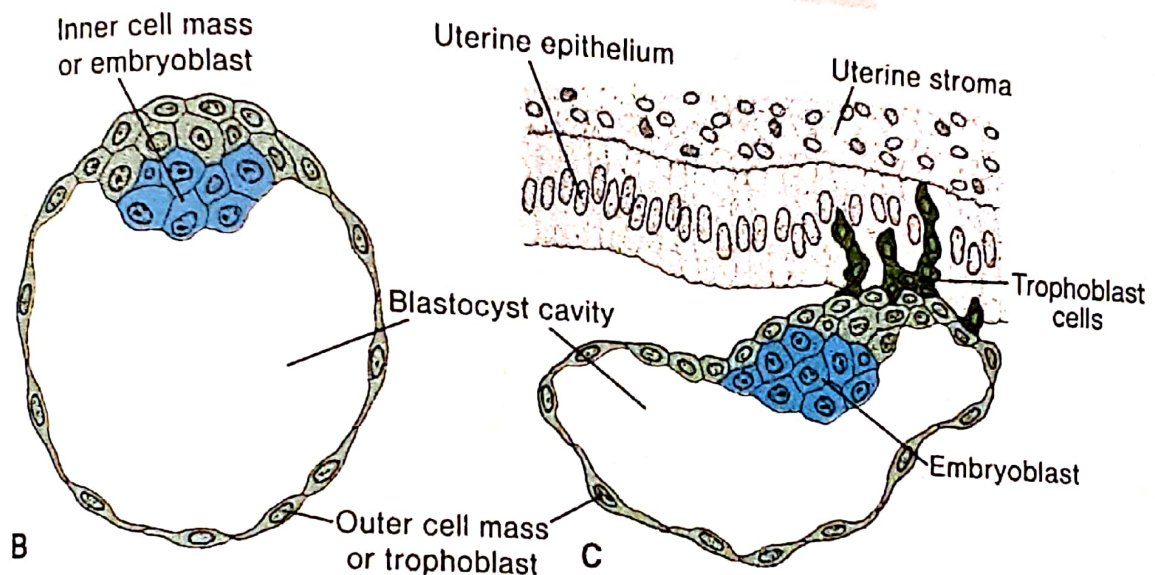
### ■ تشکیل بلاستوسیست

تقریباً زمانی که مورولا وارد حفره رحم می‌شود، مایعی شروع به





A



B

C

**شکل ۱۰-۳. A.** مقطع بلاستوسیست ۱۰۷ سلولی انسان که در آن توده سلولی داخلی و سلول‌های تروفوبلاست نشان داده شده است. **B.** تصویر شماتیک یک بلاستوسیست تقریباً ۴/۵ روزه انسان. **آبی:** توده سلولی داخلی یا امبریوبلاست، **سبز:** تروفوبلاست. **C.** تصویر شماتیک یک بلاستوسیست در روز ششم تکوین که سلول‌های تروفوبلاست را در قطب رویانی بلاستوسیست در حال نفوذ به مخاط رحم نشان می‌دهد. بلاستوسیست انسان در روز ششم تکوین شروع به نفوذ به مخاط رحم می‌کند.

روی سلول‌های تروفوبلاست و گیرنده‌های کربوهیدراتی آنها که بر روی اپی‌تلیوم رحم قرار دارند، اتصال اولیه بلاستوسیست به رحم را وساطت می‌کنند. سلکتین‌ها پروتئین‌های متصل شونده به کربوهیدرات‌ها هستند که در برهم‌کنش بین گلبول‌های سفید خون (لکوسیت‌ها) و سلول‌های دیواره داخلی رگ‌ها

امکان آغاز لانه‌گزینی (implantation) را فراهم می‌سازد. در انسان سلول‌های تروفوبلاستی که بر روی قطب امبریوبلاست هستند، در حدود روز ششم شروع به نفوذ در بین سلول‌های اپی‌تلیالی مخاط رحم می‌کنند (شکل ۱۰-۳). مطالعات جدید نشان داده‌اند که ال - سلکتین (L-selectin) قرار گرفته بر



کمتری در مورد این روش وجود دارد.

### سلول‌های بنیادی بالغ

بافت‌های بالغ حاوی سلول‌های بنیادی هستند که ممکن است در درمان بیماری‌ها ارزشمند باشند. توانایی این سلول‌ها در به وجود آوردن انواع مختلف سلول‌ها محدود بوده و چند توان (multipotent) هستند. البته دانشمندان در حال کشف روش‌هایی برای فائق آمدن بر این محدودیت هستند. سلول‌های بنیادی بالغ جدا شده از مغز موش صحرایی در درمان بیماری پارکینسون موش‌های صحرایی استفاده شده که نتایج خوبی نیز به دنبال داشته است. معایب این روش عبارتند از: سرعت پایین تقسیم سلولی که جزء خصوصیات این سلول‌ها می‌باشد و نیز کمیاب بودن آنها که جدا سازی تعداد کافی از این سلول‌ها را جهت انجام آزمایش مشکل می‌سازد.

### تخم‌های غیر طبیعی

تعداد دقیق تخم‌های غیر طبیعی (abnormal zygotes) شکل گرفته نامشخص هستند، زیرا معمولاً ۲ الی ۳ هفته پس از لقاح از بین می‌روند. یعنی تخم‌ها قبل از اینکه فرد متوجه حاملگی خود بشود و آنها را تشخیص دهد از بین می‌روند. طبق تخمین‌های موجود ۵۰ درصد حاملگی‌ها، به طور خودبه‌خودی سقط می‌شوند که دلیل نسبی از آنها ناهنجاری‌های کروموزومی می‌باشد. این سقط‌ها، روش‌های طبیعی در پایش و غربالگری رویان‌ها از نظر وجود نواقص محسوب می‌شوند و میزان بروز ناهنجاری‌های مادرزادی را کاهش می‌دهند. بدون این پدیده، حدود ۱۲ درصد (به جای ۲ الی ۳ درصد) از نوزادان مبتلا به نواقص مادرزادی خواهند شد.

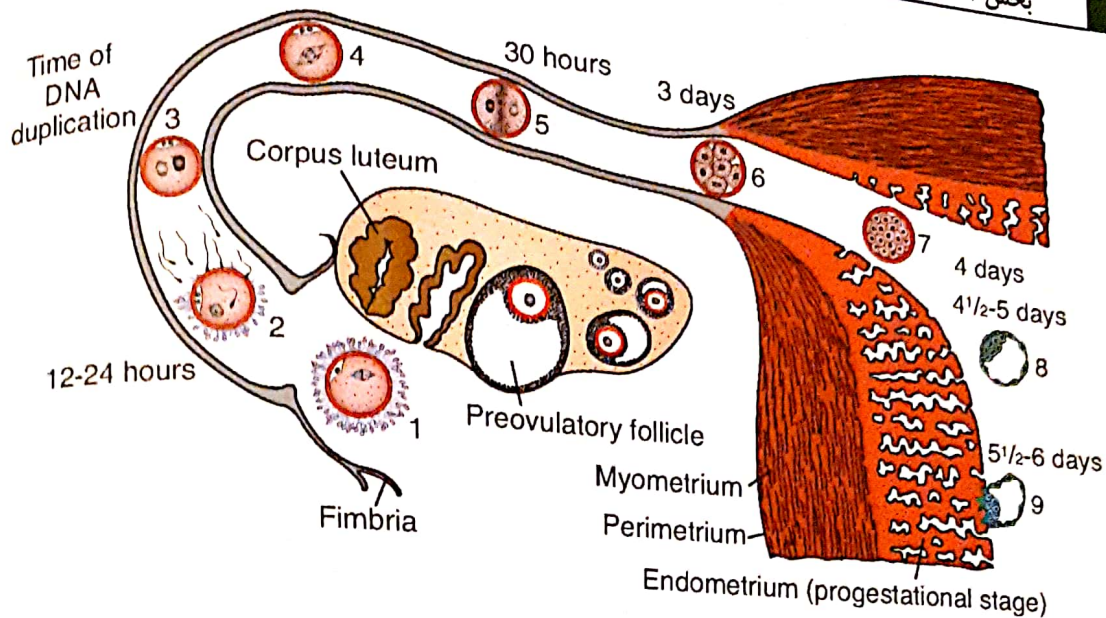
با استفاده از دو روش IVF و واکنش زنجیره‌ای پلی‌مرز (polymerase chain reaction: PCR)، غربالگری مولکولی رویان‌ها از نظر نواقص ژنتیکی، قابل انجام است. بلاستومرهای منفردی را می‌توان از رویان‌ها در مراحل اولیه گرفت و DNA آنها را جهت بررسی، چند برابر نمود. به دلیل اینکه پروژه ژنوم انسانی، اطلاعات توالی ژنی بیشتری را در اختیار دانشمندان گذاشته است و به دلیل اینکه ژن‌های خاصی به سندرم‌های مختلفی مرتبط هستند، بنابراین در آینده چنین روش‌هایی معمول‌تر خواهند شد.

سلول‌های بنیادی رویانی (embryonic stem cells (ESCs)) از توده سلولی داخلی رویان مشتق می‌شوند. از آنجایی که این سلول‌ها پرتوان (pluripotent) بوده و به طور بالقوه می‌توانند هر نوع سلول با بافتی را ایجاد کنند، بنابراین توانایی درمان بیماری‌های متفاوتی از جمله دیابت، بیماری‌های آلزایمر و پارکینسون، کم‌خونی‌ها، صدمات نخاع و سایر بیماری‌ها را دارند. استفاده از مدل‌های حیوانی در تحقیقات سلولی‌های بنیادی، امیدوار کننده بوده است. برای مثال سلول‌های بنیادی رویانی موش در محیط کشت، قابل القاء به سلول‌های ترشح کننده انسولین، سلول‌های بنیادی عضلانی و عصبی و سلول‌های گلیا (glial cells) هستند. در تمام حیوانات، سلول‌های ES برای کم کردن علائم بیماری پارکینسون و بهبود توانایی حرکتی موش‌های صحرایی با صدمات نخاعی به کار گرفته شده‌اند.

سلول‌های ES پس از لقاح درون آزمایشگاهی (IVF) از رویان به دست می‌آید. به این روش شبیه‌سازی تولیدمثلی (reproductive cloning) می‌گویند. اشکال این روش این است که ممکن است سلول‌ها باعث پس زدن ایمنی (immune rejection) شوند. زیرا احتمال دارد از نظر ژنتیکی مشابه دریافت کننده‌ها نباشند. ولی می‌توان سلول‌ها را طوری تغییر داد تا بر این مشکل فائق آیند. مشکل دیگر با این روش ملاحظات اخلاقی است، زیرا سلول‌ها از رویان‌های لقاح یافته زنده مشتق شده‌اند.

همچنان که تحقیقات سلول‌های بنیادی پیش می‌روند، پیشرفت‌های علمی، سلول‌های سازگارتری از نظر ژنتیکی ایجاد کرده‌اند. بنابراین رویکردهای موجود کمتر مورد اختلاف خواهند بود. اخیراً روش‌هایی ابداع شده‌اند که در آنها هسته از سلول‌های فرد بالغ (به عنوان مثال پوست) استخراج شده و به درون اووسیت بدون هسته تزریق می‌شوند. این عمل را شبیه‌سازی درمانی (therapeutic cloning) یا انتقال هسته پیکری (somatic nuclear transfer) می‌نامند. پس از این کار اووسیت‌ها تحریک می‌شوند تا به بلاستوسیست‌ها تمایز یافته و سلول‌های بنیادی رویانی (ESCs) به دست آیند. از آنجایی که سلول‌ها از میزبان گرفته شده‌اند، از نظر ژنتیکی سازگار هستند و چون بازسازی صورت نگرفته است، اختلاف نظر





**شکل ۱۱-۳.** وقایع هفته اول تکوین انسان. (۱) اووسیت بلافاصله بعد از تخمک‌گذاری؛ (۲) لقاح تقریباً ۱۲-۲۴ ساعت پس از تخمک‌گذاری؛ (۳) مرحله پیش هسته‌های مذکر و مؤنث؛ (۴) دوک اولین تقسیم میتوز؛ (۵) مرحله دو سلولی (در ساعت ۳۰)؛ (۶) مورولای حاوی ۱۶-۱۲ بلاستومر (تقریباً در روز ۳)؛ (۷) مرحله مورولای پیشرفته که به لوله رحم می‌رسد (تقریباً در روز ۴)؛ (۸) مرحله بلاستوسپست اولیه (تقریباً در روز ۴/۵؛ ناحیه شفاف ناپدید شده است)؛ (۹) ابتدای مرحله لانه‌گزینی (بلاستوسپست تقریباً در روز ۶). در تخمدان مراحل تغییر شکل بین یک فولیکول اولیه و یک فولیکول پیش تخمکی و جسم زرد دیده می‌شود. اندومتر رحم در مرحله پروژسترونی نشان داده شده است.

## ■ رحم در زمان لانه‌گزینی

دیواره رحم شامل سه لایه است:

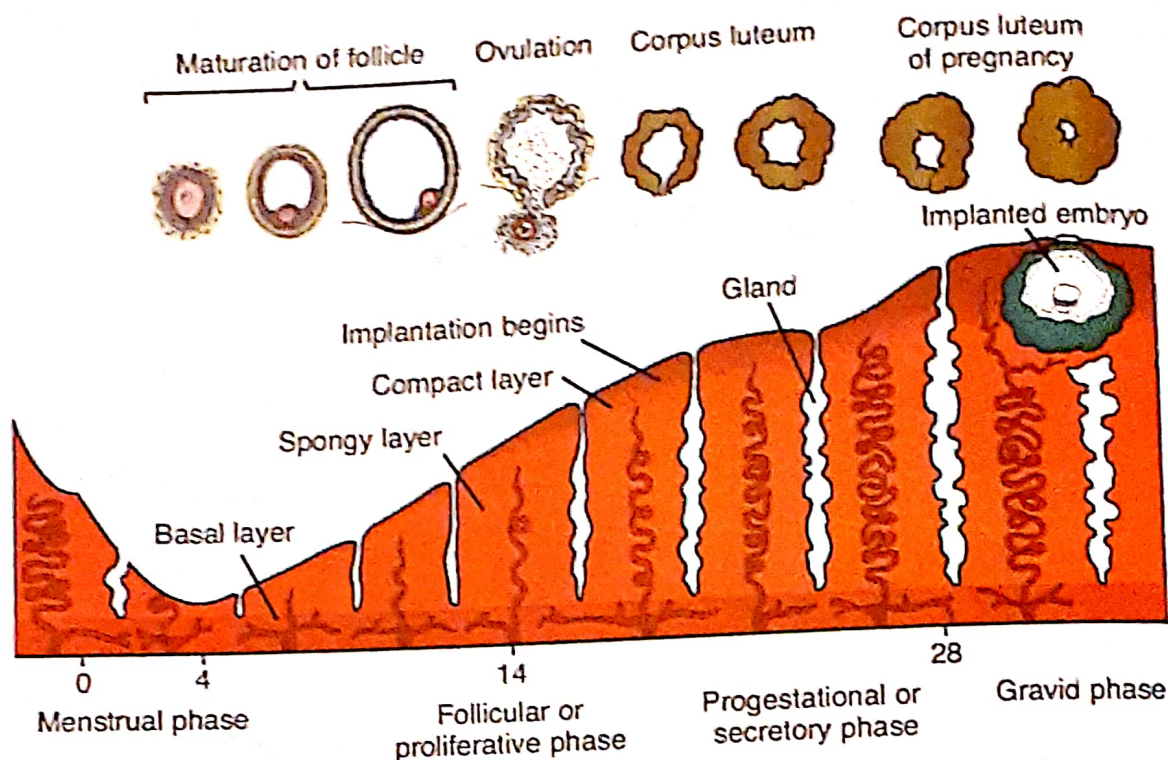
۱. اندومتر (endometrium) یا مخاط پوشاننده درون جدار
۲. میومتر (myometrium)، لایه‌ای ضخیم از عضله صاف
۳. پریمتر (perimetrium)، پوشش صفاقی که جدار رحم را از سمت خارج می‌پوشاند (شکل ۱۱-۳).

از زمان بلوغ (۱۱ الی ۱۳ سالگی) تا هنگام یائسگی (۴۵ الی ۵۰ سالگی) اندومتر در چرخه‌های حدوداً ۲۸ روزه و تحت کنترل هورمونی تخمدان، دچار تغییراتی می‌شود. طی این چرخه‌های قاعدگی، اندومتر رحم از سه مرحله عبور می‌کند:

۱. مرحله فولیکولار (follicular) یا تکثیری (proliferative)
۲. مرحله ترشحي (secretory) یا پروژسترونی (progestational)

(اندوتلیوم) دخیل هستند و باعث به دام انداختن (capture) لکوسیت‌های خون در حال جریان می‌شوند. یک مکانیسم مشابه برای به دام انداختن بلاستوسپست در حفره رحم به وسیله ابی‌تلیوم یا مخاط رحم مطرح شده است. پس از به دام افتادن توسط سلکتین‌ها، اتصال و نفوذ بیشتر تروفوبلاست به کمک اینتگرین‌های بیان شده توسط تروفوبلاست و مولکول‌های لامینین و فیبرونکتین ماتریکس خارج سلولی صورت می‌گیرد. گیرنده‌های اینتگرین برای لامینین، اتصال را پیش می‌برد، در حالی که گیرنده‌های اینتگرین برای فیبرونکتین، مهاجرت را تحریک می‌کنند. همچنین این مولکول‌ها از طریق مسیرهای انتقال و هدایت پیام برای تنظیم تمایز تروفوبلاست، با یکدیگر تعامل دارند. بنابراین لانه‌گزینی نتیجه یک رابطه متقابل بین تروفوبلاست و اندومتر (بافت پوشاننده رحم) است. بدین ترتیب تا انتهای هفته اول تکوین، سلول تخم انسانی (human zygote) از مراحل مورولا و بلاستوسپست عبور کرده و لانه‌گزینی در مخاط رحم را آغاز کرده است.





**شکل ۳-۱۲.** تغییرات مخاط رحم به همراه آنچه در تخمدان روی می‌دهد. لانه‌گزینی بلاستوسیت باعث رشد جسم زرد بارداری شده است. فعالیت ترشحی اندومتر به دلیل مقادیر بالای پروژسترون تولید شده توسط جسم زرد بارداری، افزایش می‌یابد.

### ۳. مرحله خونریزی یا قاعدگی (menstrual phase) (شکل‌های ۳-۱۲ و ۳-۱۳).

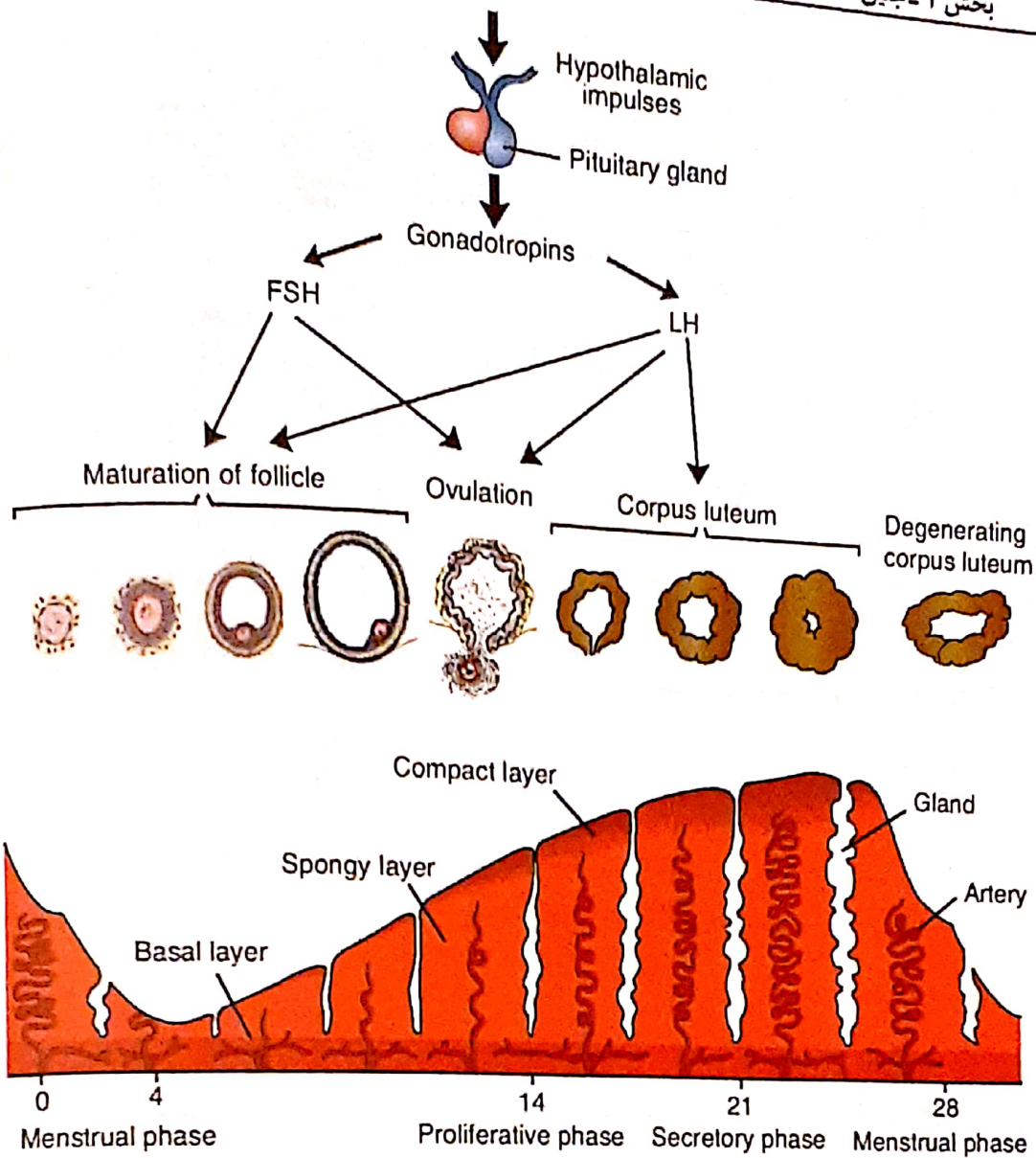
سطحی (superficial compact)، (۲) لایه اسفنجی میانی (intermediate spongy) و (۳) لایه قاعده‌ای (basal) نازک (شکل ۳-۱۲) به طور طبیعی بلاستوسیت انسان در اندومتر، در دیواره قدامی یا خلفی تنه رحم و در بین ورودی‌های غدد رحمی لانه‌گزینی می‌کند (شکل ۳-۱۲).

اگر اووسیت بارور نشود، وریدچه‌ها (venules) و فضاهای سینوزوئیدی (sinusoidal spaces) به تدریج به وسیله سلول‌های خونی پر شده و دیپدز وسیع خون به درون بافت دیده می‌شود. در شروع مرحله قاعدگی، خون از شریان‌های سطحی خارج شده و قطعات کوچک بافت اصلی (استروما) و غدد رحمی جدا می‌گردند. طی ۳ الی ۴ روز بعد، لایه‌های متراکم و اسفنجی از رحم جدا شده و فقط لایه قاعده‌ای اندومتر باقی می‌ماند (شکل ۳-۱۳). این لایه که توسط شریان‌های خود [شریان‌های قاعده‌ای (basal arteries)] تغذیه می‌شود، به عنوان لایه ترمیمی در بازسازی غدد و شریان‌ها در مرحله تکثیری عمل می‌کند (شکل ۳-۱۳).

مرحله تکثیری در پایان مرحله قاعدگی شروع شده و تحت تأثیر استروژن است و همزمان با رشد فولیکول‌های تخمدانی می‌باشد. مرحله ترشحی حدود ۲ الی ۳ روز پس از تخمک‌گذاری، در پاسخ به پروژسترون تولید شده توسط جسم زرد (corpus luteum) شروع می‌شود. اگر لقاح صورت نگیرد، ریزش اندومتر (لایه‌های متراکم و اسفنجی) نشانگر آغاز مرحله قاعدگی (خونریزی) می‌باشد. اگر لقاح انجام شود، اندومتر به لانه‌گزینی رویان کمک کرده و در تشکیل جفت مشارکت می‌کند. در مراحل بعدی بارداری، جفت ترشح هورمون را بر عهده می‌گیرد و جسم زرد تحلیل می‌رود.

در زمان لانه‌گزینی، مخاط رحم در مرحله ترشحی است (شکل ۳-۱۲). در این مرحله، غدد و شریان‌های رحمی پیچ خورده و بافت رحم آبدار می‌شود. در نتیجه این اتفاقات سه لایه مجزا در اندومتر قابل تشخیص می‌شوند: (۱) لایه متراکم





شکل ۱۳-۳. تغییرات مخاط رحم (اندومتر) و تغییرات همزمان در تخمدان در حین چرخه قاعدگی منظم بدون تخمک‌گذاری.

### خلاصه

پروتئین‌های پلاسمایی مایع منی از سر اسپرماتوزون برداشته می‌شوند.

۲. واکنش آکروزومی که در طی آن مواد شبه آکروزین و شبه‌تریپسین رها می‌شوند تا ناحیه شفاف را سوراخ کنند.

طی لقاح، اسپرماتوزون باید لایه‌های زیر را سوراخ کند:

۱. تاج شعاعی

۲. ناحیه شفاف

۳. غشاء سلولی اووسیت (شکل ۳-۵)

به محض ورود اسپرماتوسیت به اووسیت:

در هر چرخه تخمدانی، تعدادی از فولیکول‌های اولیه شروع به رشد می‌کنند، ولی معمولاً فقط یکی از آنها به بلوغ کامل رسیده و فقط یک اووسیت در زمان تخمک‌گذاری آزاد می‌شود. در زمان تخمک‌گذاری، اووسیت در متافاز تقسیم میوزی دوم بوده و به وسیله ناحیه شفاف و برخی از سلول‌های گرانولوزا احاطه شده است (شکل ۳-۴). حرکت جارویی شکل فیمبریاهای لوله رحم، اووسیت را به درون لوله رحم هدایت می‌کند.

قبل از اینکه اسپرماتوزون‌ها بتوانند اووسیت را بارور سازند، باید از مراحل زیر عبور کنند:

۱. توان‌یابی که در طی آن پوشش گلیکوپروتئینی و



افزایش تعداد سلول‌ها (بلاستومرها) شده و با هر تقسیم اندازه آنها کوچک‌تر می‌گردند. پس از سه تقسیم، بلاستومرها فشرده می‌شوند تا به توبی از سلول‌های مستحکم با لایه‌های داخلی و خارجی تبدیل شوند. بلاستومرهای فشرده شده تقسیم می‌گردند تا مورولای ۱۶ سلولی را شکل دهند. هنگام ورود مورولا به رحم در روز سوم یا چهارم پس از لقاح، حفره‌ای در آن پدیدار می‌شود و بلاستوسیست شکل می‌گیرد. توده سلولی داخلی که در اثر فشرده‌سازی تشکیل و به رویان اصلی تبدیل خواهد شد، در یک قطب بلاستوسیست قرار می‌گیرد. توده سلولی خارجی که سلول‌های داخلی و حفره بلاستوسیست را احاطه کرده است، به تروفوبلاست تبدیل خواهد شد.

رحم در زمان لانه‌گزینی، در مرحله ترشحي بوده و بلاستوسیست در اندومتر دیواره قدامی یا خلفی لانه‌گزینی می‌کند (شکل ۱۲-۳). اگر لقاح صورت نگیرد، مرحله قاعدگی شروع می‌شود و لایه‌های اسفنجی و متراکم اندومتر ریزش می‌کنند. لایه قاعده‌ای باقی می‌ماند تا لایه‌های دیگر را در چرخه بعدی بازسازی کند (شکل ۱۳-۳).

### پرسش‌ها

۱. نقش جسم زرد چیست و منشأ آن از کجا است؟
۲. سه مرحله لقاح چیست و کدام واکنش‌ها به محض اتصال اسپرم با غشای اووسیت رخ می‌دهند؟
۳. علل اولیه ناباروری در مردان و زنان چیست؟
۴. زنی دوره‌های متعددی از بیماری التهابی لگن داشته است و هم اکنون می‌خواهد بچه‌دار شود، ولی به سختی حامله می‌شود. این فرد چه مشکلی دارد و شما چه پیشنهادی برای او دارید؟

۱. اووسیت تقسیم میوزی دوم خود را تکمیل کرده و پیش هسته ماده را به وجود می‌آورد؛
۲. ناحیه شفاف نسبت به ورود سایر اسپرماتوزون‌ها غیرقابل نفوذ می‌گردد.
۳. سر اسپرم از دم جدا شده و متورم می‌شود تا پیش هسته نر را به وجود آورد (شکل‌های ۶-۳ و ۷-۳).

پس از آنکه هر دو پیش هسته، DNA خود را مضاعف (هماندسازی) کردند، کروموزوم‌های پدری و مادری با همدیگر مخلوط شده و به طور طولی جدا می‌شوند. سپس تقسیم میوزی را انجام داده و وارد مرحله دو سلولی می‌شوند. نتایج لقاح عبارتند از:

۱. بازیابی تعداد دیپلوئید کروموزوم‌ها
۲. تعیین جنسیت کروموزومی
۳. آغاز تسهیم

ناباروری مشکل ۱۵ الی ۳۰ درصد زوجین بوده و به وسیله فن‌آوری‌های کمک باروری (ART) رفع می‌شود. در لقاح آزمایشگاهی (IVF)، اووسیت‌ها در محیط کشت توسط اسپرم بارور شده و در مرحله هشت سلولی به درون رحم انتقال داده می‌شوند. در برخی موارد با روش تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) بارور می‌شود. در این روش اسپرم به درون سیتوپلاسم اووسیت تزریق می‌شود. با انجام این روش‌های آزمایشگاهی، خطر نقایص مادرزادی، زودرس بودن (prematurity)، وزن کم هنگام تولد و تولدهای چندقلویی افزایش می‌یابد. تقریباً ۱ الی ۲ درصد تولدهای زنده در ایالات متحده از طریق ART انجام می‌شود.

تسهیم مجموعه‌ای از تقسیمات میوزی است که منجر به



## هفته دوم تکوین: صفحه زایای دو لایه

همزمان با این رویداد یک حفره کوچک درون اپی بلاست ظاهر می‌گردد. این حفره بزرگ شده و حفره آمنیون (amniotic cavity) را به وجود می‌آورد. سلول‌های اپی بلاستی که در کنار سیتوتروفوبلاست هستند، آمنیوبلاست (amnioblast) نامیده می‌شوند که همراه با سایر اپی بلاست‌ها، حفره آمنیون را می‌پوشانند (شکل‌های ۱-۴ و ۳-۴). استرومای اندومتری که مجاور منطقه لانه‌گزینی است، متورم و بسیار پر عروق می‌باشد. غدد بزرگ و پر پیچ و خم اندومتر، مقادیر فراوانی گلیکوژن و موکوس ترشح می‌کنند.

### روز نهم

بلاستوسیست بیشتر در عمق اندومتر نفوذ کرده و شکاف ایجاد شده توسط لانه‌گزینی آن در اپی تلیوم سطحی به وسیله یک لخته فیبرینی بسته می‌شود (شکل ۳-۴). تروفوبلاست تکامل قابل ملاحظه‌ای را به خصوص در قطب رویانی (جایی که واکوئل‌هایی در سین سیشیوم ظاهر می‌گردند) نشان می‌دهد. با یکی شدن این واکوئل‌ها لاکونا‌های (lacunae) بزرگی به وجود می‌آیند. بنابراین به این مرحله از تکامل تروفوبلاست مرحله لاکونار (lacunar stage) گفته می‌شود (شکل ۳-۴).

در قطب غیررویانی (abembryonic pole)، سلول‌های پهن که احتمالاً از هیپوبلاست منشأ گرفته‌اند، یک غشاء نازکی به نام غشاء خارج سلومی (exocoelomic membrane) یا غشای هوسر (Heuser's membrane) ایجاد می‌کند که سطح داخلی سیتوتروفوبلاست را می‌پوشاند (شکل ۳-۴). این غشاء همراه با هیپوبلاست، پوشش حفره خارج سلومی (exocoelomic cavity) یا کیسه زرده اولیه

در این فصل اتفاقات اصلی روزانه هفته دوم تکامل بحث خواهد شد. البته رویان‌هایی با سن مشابه، لزوماً با سرعت یکسانی تکوین نمی‌یابند و تفاوت‌های قابل توجهی در میزان رشد آنها، حتی در مراحل اولیه تکوین، دیده می‌شوند.

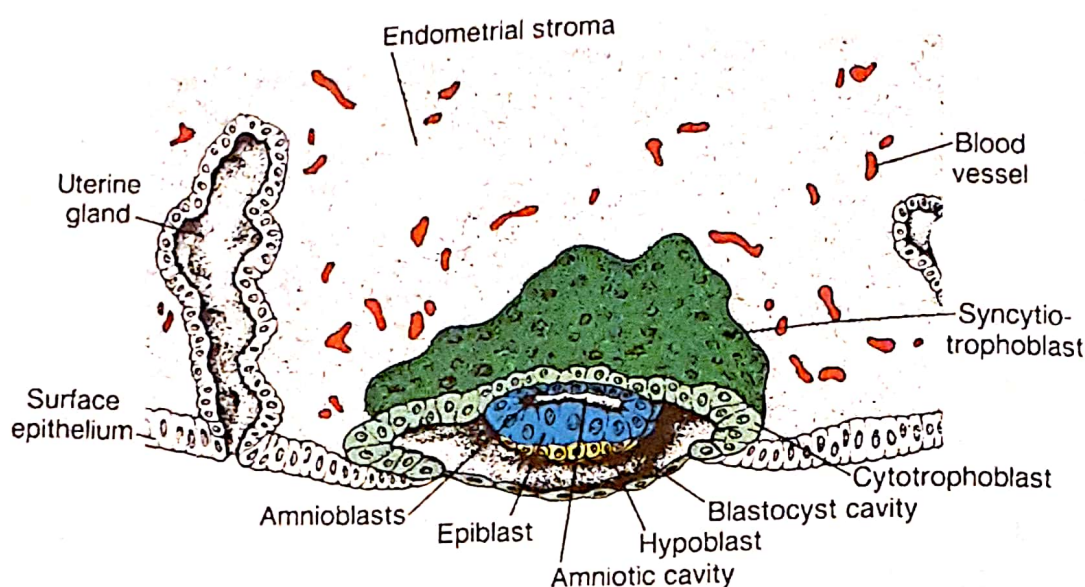
### روز هشتم

در روز هشتم تکوین، بلاستوسیست تا حدودی در استرومای اندومتر جای گرفته است. تروفوبلاست قرار گرفته بر روی امبریوبلاست به دو لایه تمایز می‌یابند: (۱) لایه داخلی با سلول‌های تک هسته‌ای به نام سیتوتروفوبلاست (cytotrophoblast) و (۲) ناحیه خارجی چند هسته‌ای بدون حدود واضح سلولی به نام سین سیشیوتروفوبلاست (syncytiotrophoblast) (شکل‌های ۱-۴ و ۲-۴). نشانه‌های تقسیم میتوز در سیتوتروفوبلاست دیده می‌شود ولی در سین سیشیوتروفوبلاست اثری از میتوز دیده نمی‌شود. بنابراین، سلول‌های تروفوبلاست تقسیم شده و به درون ناحیه سین سیشیوتروفوبلاست مهاجرت می‌کنند و در آنجا به یکدیگر پیوسته و غشاهای سلولی خود را از دست می‌دهند.

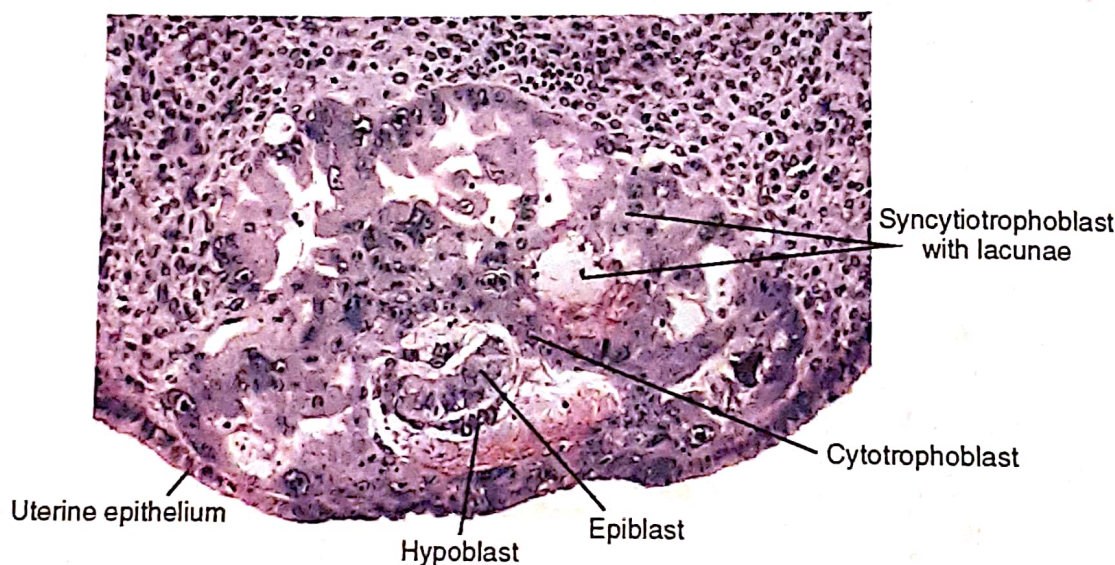
سلول‌های توده سلولی داخلی یا امبریوبلاست نیز به دو لایه تمایز می‌یابند: (۱) یک لایه از سلول‌های مکعبی کوچک در مجاورت حفره بلاستوسیست تحت عنوان لایه هیپوبلاست (hypoblast layer) و (۲) یک لایه از سلول‌های استوانه‌ای بلند که در مجاورت حفره آمنیون قرار داشته و تحت عنوان لایه اپی بلاست (epiblast layer) شناخته می‌شود (شکل‌های ۱-۴ و ۲-۴).

این دو لایه با یکدیگر یک صفحه تخت را ایجاد می‌کنند.





**شکل ۴-۱.** بلاستوسیست ۷/۵ روزه انسان که تا حدی به استرومای رحم فرو رفته است. تروفوبلاست از یک لایه داخلی با سلول‌های تک‌هسته‌ای (سیتوتروفوبلاست) و یک لایه خارجی بدون حدود مشخص سلولی (سین‌سیشیوتروفوبلاست) تشکیل شده است. امبریوبلاست از لایه‌های اپی‌بلاست و هیپوبلاست تشکیل شده است. حفره آمنیون به صورت یک شیار کوچک دیده می‌شود.



**شکل ۴-۲.** مقطع بلاستوسیست ۷/۵ روزه انسان (×۱۰۰). به ظاهر چند هسته‌ای سین‌سیشیوتروفوبلاست، سلول‌های بزرگ سیتوتروفوبلاست و حفره آمنیون شکاف مانند توجه کنید.

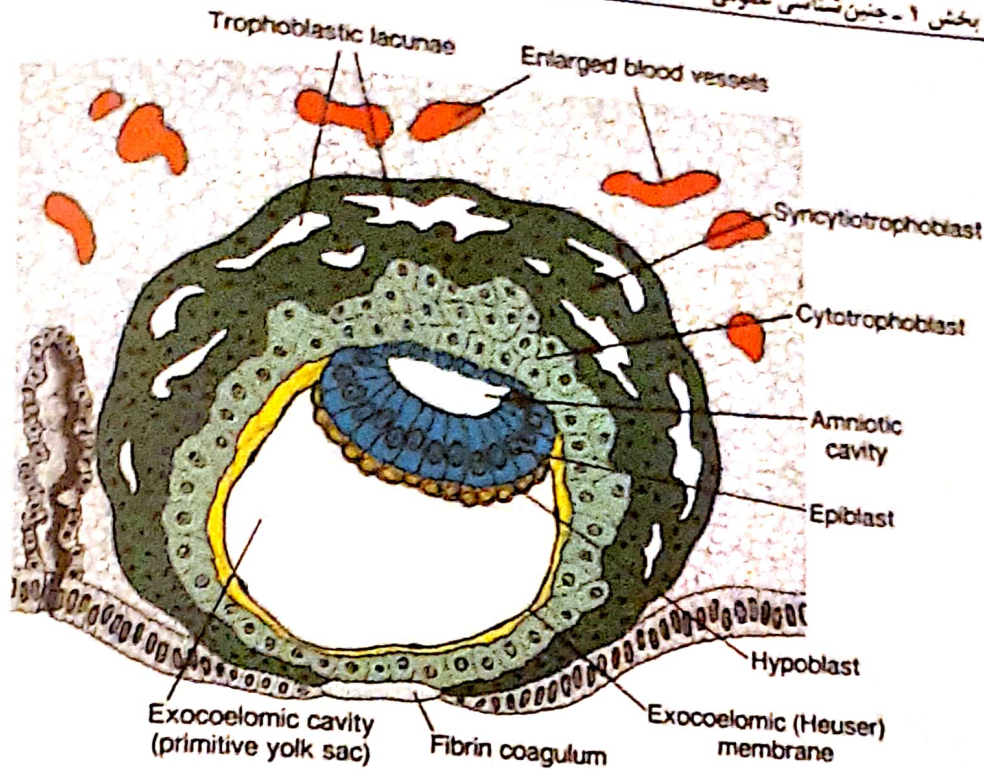
(primitive yolk sac) را تشکیل می‌دهند.

## روزهای یازدهم و دوازدهم

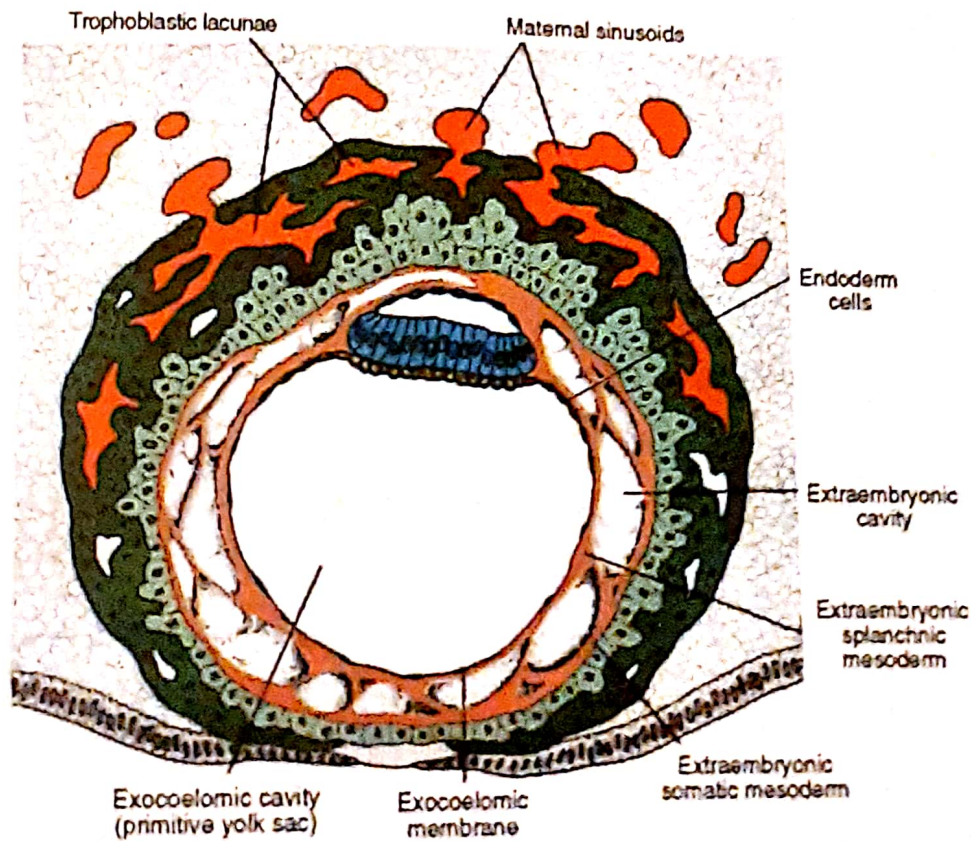
استرومای اندومتر جایگزین شده و اپی‌تلیوم سطحی، تقریباً کل شکاف اولیه در دیواره رحم را می‌پوشاند (شکل‌های ۴-۴ و ۴-۵). در این زمان، بلاستوسیست یک برآمدگی خفیف به دورن حفره رحم ایجاد کرده است. تروفوبلاست با فضاهای لاکونار درون سین‌سیشیوم مشخص می‌گردد که یک شبکه مرتبط به

تا روز یازدهم و دوازدهم تکوین، بلاستوسیست کاملاً درون



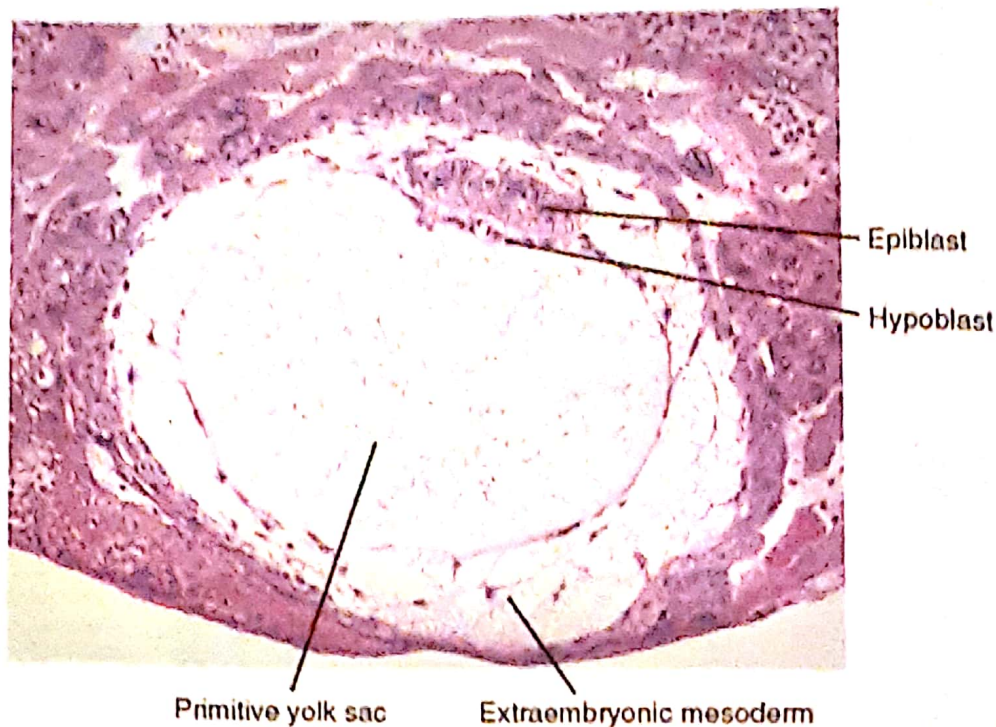


**شکل ۳-۴.** بلاستوسیت ۹ روزه انسان. لاکونا‌های زیادی در سین‌سیتیوتروفوبلاست دیده می‌شوند. سلول‌های پهن، غشای خارج سلولی را تشکیل می‌دهند. صفحه دو لایه از یک لایه سلول منشوری (استوانه‌ای) اپی‌بلاست و یک لایه سلول‌های مکعبی هیپوبلاست تشکیل شده است. نقص ایجاد شده در اثر لانه‌گزینی توسط لخته فیبرینی مسدود می‌شود.



**شکل ۴-۴.** بلاستوسیت انسان تقریباً در روز ۱۲. لاکونا‌های تروفوبلاستی در قطب رویانی در ارتباط باز با سینوزوئیدهای مادری در استرومای اندومتر هستند. مزودرم خارج رویانی تکثیر می‌یابد و فضای بین غشای خارج سلولی و نمای درونی تروفوبلاست را پر می‌کند.





**شکل ۴-۵.** بلاستوسیت ۱۲ روزه انسان که به طور کامل لانه‌گزینی کرده است (×۱۰۰). به سلول‌های خونی مادر در لاکوناها، غشاهای خارج سلومی استرکننده کیسه زرده اولیه، هیوبلاست و اپی‌بلاست توجه کنید.

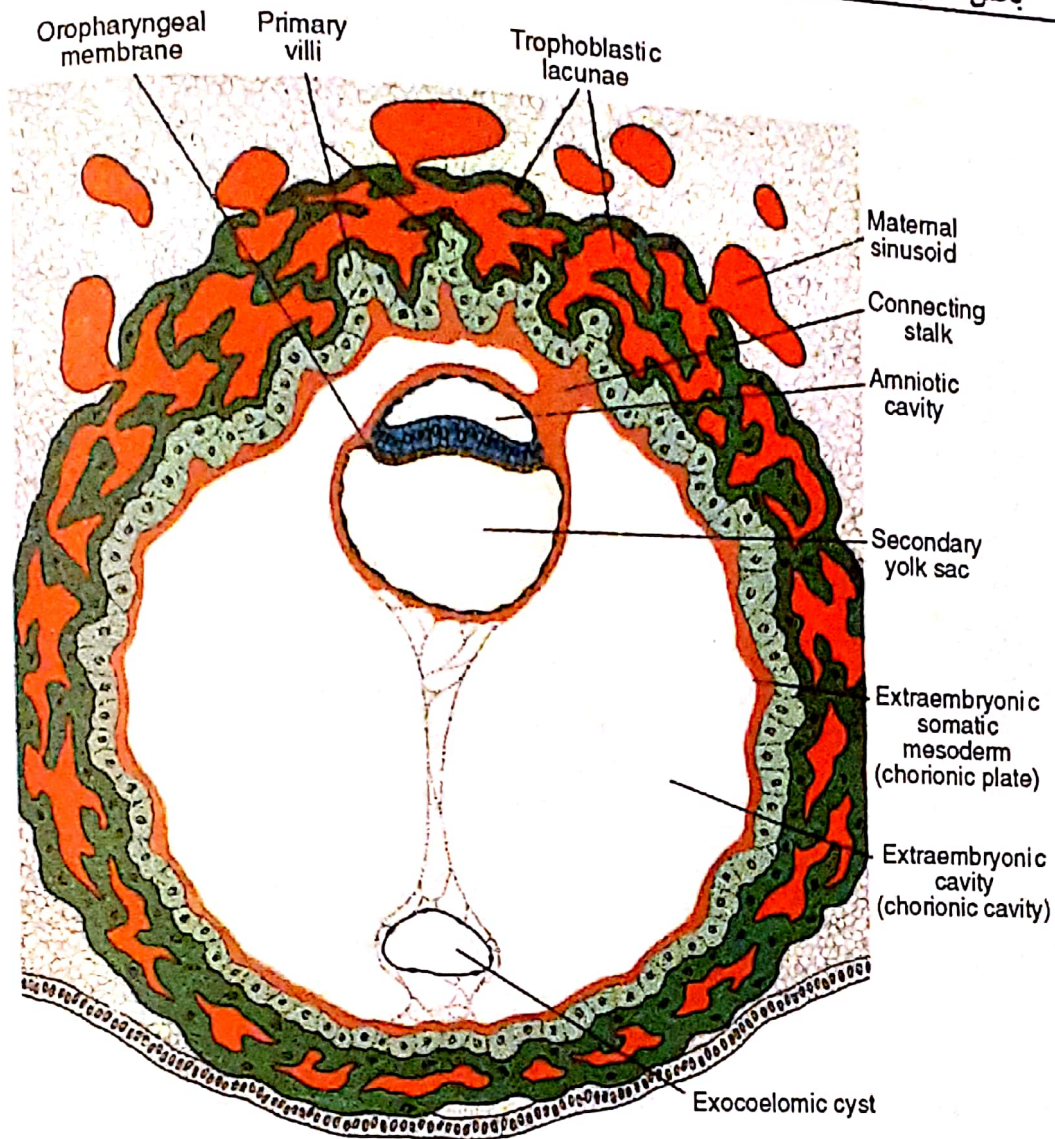
که در حقیقت تمام فضاهای بین تروفوبلاست از سمت خارج و آمنیون و غشاء خارج سلومی از سمت داخل را پر می‌کند (شکل‌های ۴-۴ و ۴-۵). سپس حفرات بزرگی در مزودرم خارج رویانی ایجاد می‌شوند که با پیوستن به یکدیگر، یک فضای جدید به نام حفره خارج رویانی (extraembryonic cavity) یا حفره کوریونی (chorionic cavity) تشکیل می‌دهند (شکل ۴-۴). این فضا به جز در محل اتصال صفحه زایا (germ disk) به تروفوبلاست توسط ساقه اتصال دهنده، کیسه زرده اولیه و حفره آمنیون را احاطه می‌کند (شکل ۴-۶). مزودرم خارج رویانی پوشاننده سیتوتروفوبلاست و آمنیون را مزودرم پیکری خارج رویانی (extraembryonic somatic mesoderm) و مزودرم پوشاننده کیسه زرده را مزودرم احشایی خارج رویانی (extraembryonic splanchnic mesoderm) می‌نامند (شکل ۴-۴).

میزان رشد صفحه دو لایه‌ای در مقایسه با رشد تروفوبلاست، نسبتاً کند است؛ در نتیجه صفحه بسیار کوچک باقی می‌ماند (۰/۱ الی ۰/۲ میلی‌متر). در همین حال، سلول‌های اندومتر چند وجهی و پر از گلیکوزن و چربی می‌گردند و فضاهای

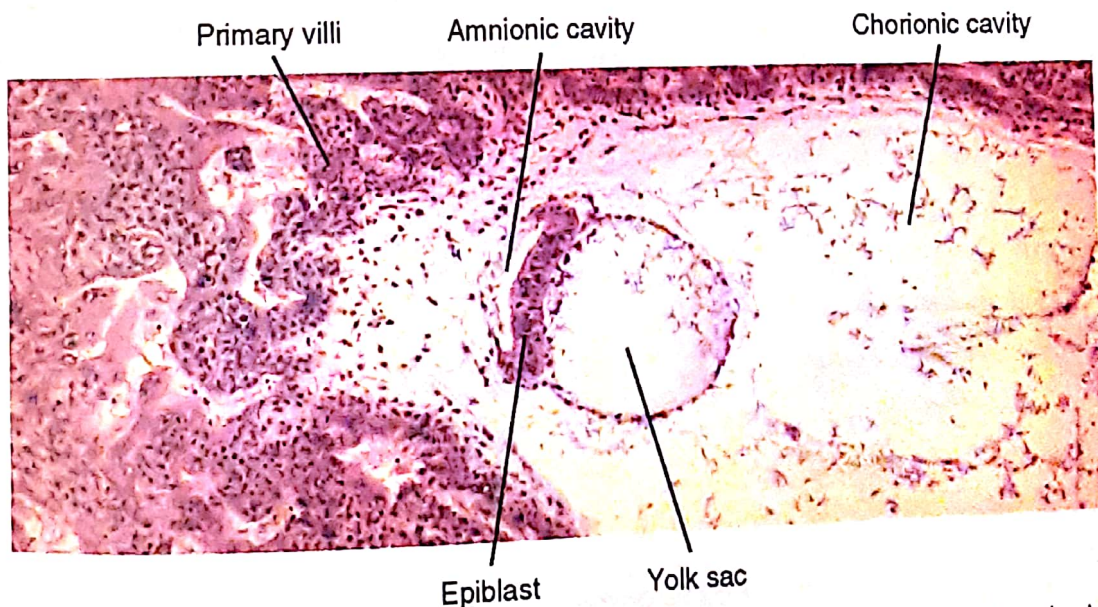
هم را تشکیل می‌دهند. این شبکه در قطب رویانی واضح‌تر است؛ در قطب غیررویانی تروفوبلاست همچنان از سلول‌های سیتوتروفوبلاستی تشکیل شده است (شکل‌های ۴-۴ و ۴-۵). همزمان با آن، سلول‌های سین‌سیتیوتروفوبلاست در عمق استروما نفوذ کرده و پوشش اندوتلیال مویرگ‌های مادری را از بین می‌برند. مویرگ‌های مادری که پر خون و گشاد شده‌اند، سینوزوئید (sinusoid) نامیده می‌شوند. حوضچه‌های (لاکوناها) سین‌سیشیوم به سینوزوئیدها پیوسته و خون مادر وارد سیستم لاکونار می‌گردد (شکل ۴-۴). با ادامه یافتن تخریب هر چه بیشتر سینوزوئیدها توسط تروفوبلاست، خون مادری شروع به گردش در دستگاه تروفوبلاستی کرده و گردش خون رحمی - جفتی (uteroplacental circulation) برقرار می‌گردد.

در همین حین، جمعیت جدیدی از سلول‌ها بین سطح داخلی سیتوتروفوبلاست و سطح خارجی حفره خارج سلومی پدیدار می‌شود. این سلول‌ها که از سلول‌های کیسه زرده مشتق شده‌اند، یک بافت همبند ظریف و شلی را به نام مزودرم خارج رویانی (extraembryonic mesoderm) تشکیل می‌دهند.





**شکل ۴-۶.** بلاستوسیست ۱۳ روزه انسان. لاکونا‌های تروفوبلاستی در قطب رویانی و غیر رویانی حضور دارند و گردش خون رحمی - جفتی برقرار شده است. به پرزهای اولیه و سلوم خارج رویانی یا حفره کوریونی توجه کنید. کیسه زرده ثانویه به طور کامل توسط اندودرم مفروش شده است.



**شکل ۴-۷.** مقطعی از محل لانه‌گزینی رویان ۱۳ روزه. به حفره آمنیون، کیسه زرده و حفره کوریونی توجه کنید. بیشتر لاکوناها پر از خون شده‌اند.



در همین زمان، هیپوبلاست ساول‌های بیشتری تولید می‌کند که در امتداد سطح داخلی شش خارج سلومی حرکت می‌کنند (شکل ۴-۳). این ساول‌ها تکثیر یافته و به تدریج یک حفره جدید درون حفره خارج سلومی می‌سازند. به این حفره جدید کیسه زرده ثانویه (secondary yolk sac) یا کیسه زرده نهایی (definitive yolk sac) گفته می‌شود (شکل‌های ۴-۶ و ۴-۷). این کیسه زرده، بسیار کوچک‌تر از حفره خارج سلومی اصلی یا کیسه زرده اولیه است. در طی شکل گرفتن کیسه زرده ثانویه، قسمت‌های بزرگی از حفره خارج سلومی جدا می‌شوند. این قسمت‌ها که به صورت کیست‌های خارج سلومی (exocoelomic cysts) نمایان می‌شوند، اغلب در سلوم (حفره) خارج رویانی یا حفره کوریونی (chorionic cavity) یافت می‌شوند (شکل ۴-۶).

همزمان با این اتفاقات، سلوم خارج رویانی بزرگ شده و یک حفره بزرگ به نام حفره کوریونی را می‌سازد. پس از آن به مزودرم خارج رویانی پوشاننده داخل سیتوتروفوبلاست، صفحه کوریونی (chorionic plate) گفته می‌شود. تنها جایی که مزودرم خارج رویانی حفره کوریونی را قطع می‌کند در محل ساقه اتصال دهنده (connecting stalk) است (شکل ۴-۶). با تکوین عروق خونی، ساقه اتصال دهنده به بند ناف (umbilical cord) تبدیل می‌شود.

بین ساولی آنها به علت نشت مایع از رگ‌ها، پر از مایع شده و متورم می‌شوند. این تغییرات که به عنوان واکنش دسپندوایی (decidual reaction) شناخته می‌شوند، در ابتدا محدود به منطقه احاطه کننده ناحیه لانه گزینی است ولی پس از مدت زمان کوتاهی در سرتاسر اندومتر رخ می‌دهد.

## روز سیزدهم

تا روز سیزدهم تکوین، معمولاً شکاف سطحی موجود در اندومتر ترمیم شده است. ولی گاهی در ناحیه لانه گزینی به علت افزایش جریان خون به درون فضاهای لاگونار خونریزی رخ می‌دهد. از آنجایی که این خونریزی نزدیک به روز ۲۸ چرخه قاعدگی اتفاق می‌افتد، ممکن است با خونریزی طبیعی قاعدگی اشتباه گرفته شود و در نتیجه منجر به تمهین نادرست زمان مورد انتظار زایمان گردد.

تروفوبلاست با ساختارهای پرزی (villous structures) مشخص می‌شود. ساول‌های سیتوتروفوبلاست، به طور موضعی تکثیر پیدا کرده و به درون سین سپیوتروفوبلاست نفوذ می‌کنند و ستون‌های ساولی احاطه شده توسط سین سپیوم را تشکیل می‌دهند. ستون‌های ساولی پوشیده شده از سین سپیوم را پرزهای اولیه (primary villi) می‌نامند (شکل‌های ۴-۶ و ۴-۷؛ فصل ۵ را ببینید).

## نکات بالینی

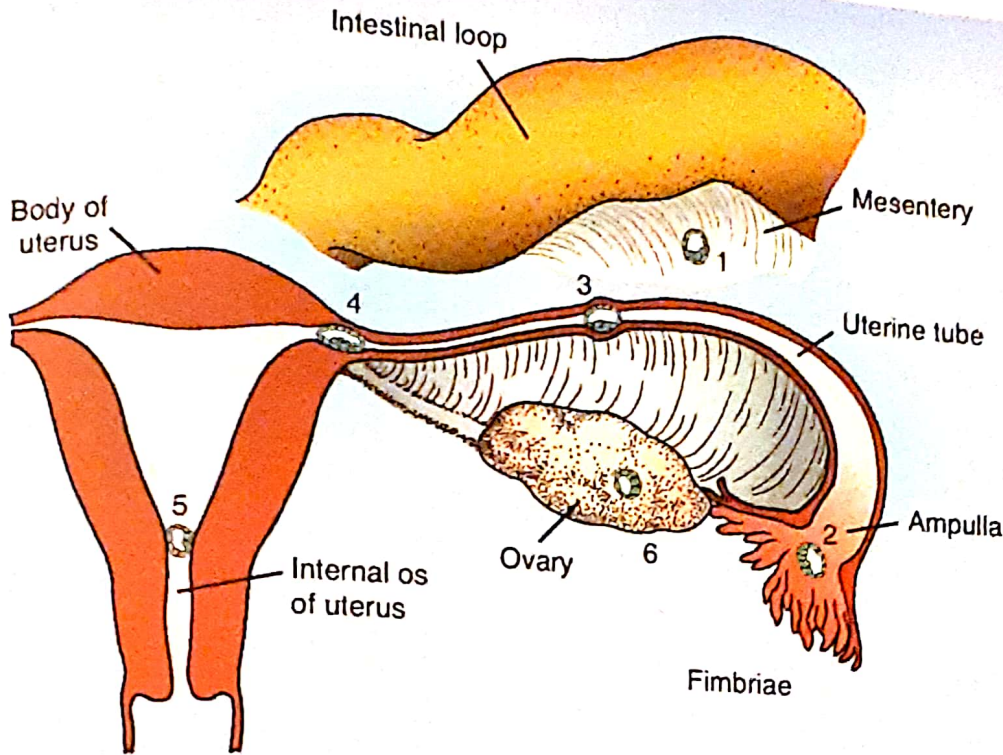
### لانه گزینی غیرطبیعی

سین سپیوتروفوبلاست مسئول تولید هورمون (فصل ۸ را ببینید) از جمله گنادوتروپین جفتی انسانی (human chorionic gonadotropin: hCG) است. تا پایان هفته دوم، مقدار این هورمون جهت تشخیص با روش‌های رادیوایمونولوژیک، به حد کافی می‌رسد. این روش‌ها، اساس تشخیص حاملگی هستند.

به علت اینکه ۵۰ درصد ژنوم رویانی که لانه گزینی کرده، از منشأ پدری است، رویان به عنوان یک جسم خارجی تلقی شده و باید به طور بالقوه توسط دستگاه ایمنی مادر (همانند اعضای پیوند زده شده) پس زده شود. دستگاه ایمنی بدن زن باردار دچار یک سری تغییراتی می‌شود که فرد را برای حاملگی آماده می‌سازد. جزئیات این تغییرات به

خوبی شناخته نشده است ولی یکی از اتفاقات مهم تغییر ایمنی ساولی به ایمنی هومورال (با واسطه آنتی بادی) است. این تغییر مانع پس زده شدن رویان می‌شود. با این وجود با تغییرات دستگاه ایمنی، خطر برخی از عفونت‌ها مثل آنفلوآنزا افزایش می‌یابد، به طوری که میزان مرگ ناشی از عفونت در زنان باردار بالا می‌رود. علاوه بر این، تغییراتی در بیماری‌های خودایمنی نیز در طول دوران بارداری رخ می‌دهد. برای مثال بیماری مولتیپل اسکلروزیس (multiple sclerosis (MS)) و آرتریت روماتوئید (rheumatoid arthritis) (که اساساً بیماری‌هایی با واسطه سلول هستند) در طی دوران بارداری بهبود می‌یابند ولی بیماری اریثروماتوزیس لوپوس سیستمیک (systemic lupus erythematosus) (که عمدتاً یک بیماری ایمنی با واسطه





**شکل ۸-۴.** محل های غیرطبیعی لانه گزینی بلاستوسیت. (۱) لانه گزینی در حفره شکم (۱/۴ درصد؛ تخم بیشتر در حفره راست روده ای - رحمی [بن بست دوگلاس؛ شکل ۱۰-۴] لانه گزینی می کند اما ممکن است در هر ناحیه پوشیده شده توسط صفاق نیز لانه گزینی کند). (۲) لانه گزینی در ناحیه آمپول لوله رحم (۸۰ درصد)؛ (۳) لانه گزینی در لوله رحم (۱۲ درصد)، (۴) لانه گزینی بینابینی (۰/۲ درصد؛ مثلاً در بخش باریک لوله رحمی). (۵) لانه گزینی در ناحیه سوراخ داخلی که غالباً به ایجاد شدن جفت سرراهی می انجامد (۰/۲ درصد) و (۶) لانه گزینی در تخمدان (۰/۲ درصد).

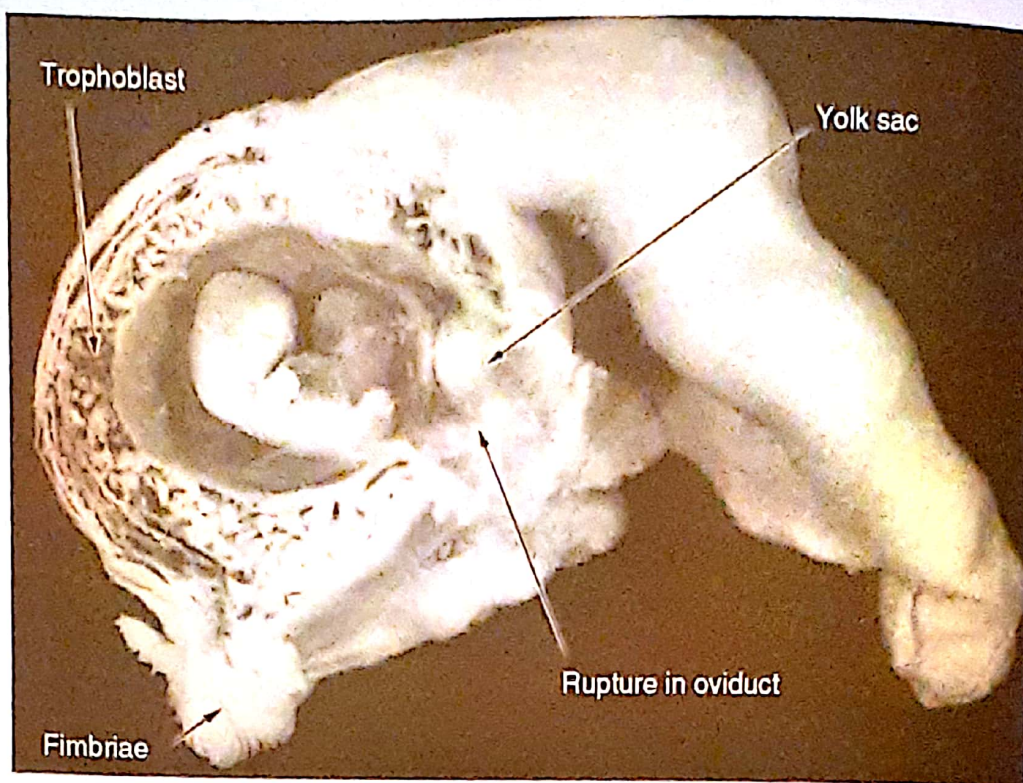
آنتی پادی است [در طی دوران بارداری شدیدتر می شود. مناطق لانه گزینی غیرطبیعی گاهی حتی درون رحم است. به طور طبیعی، بلاستوسیت انسانی در دیواره قدامی یا خلفی تنه رحم لانه گزینی می کند. گاهی اوقات بلاستوسیت نزدیک به سوراخ (دهانه) داخلی گردن رحم (شکل ۸-۴) کاشته می شود که در نتیجه آن در طی تکوین جفت بر روی این ورودی قرار گرفته (جفت سرراهی [placenta previa]) و موجب خونریزی شدید و حتی تهدید کننده حیات مادر در نیمه دوم حاملگی و حین زایمان می شود.

گاهی اوقات لانه گزینی در خارج رحم رخ داده و موجب حاملگی خارج رحمی (extrauterine pregnancy) یا حاملگی نابجا (ectopic pregnancy) می شود. ممکن است حاملگی های نابجا در هر جایی از حفره شکم، تخمدان و یا لوله رحمی رخ دهند (شکل ۸-۴). ولی به هر حال ۹۵ درصد از حاملگی های نابجا در لوله رحمی و عمدتاً در

آپول لوله رحمی (۸۰ درصد) اتفاق می افتند (شکل ۹-۴). در حفره شکم، بلاستوسیت اغلب به صفاق پوشاننده حفره راست روده ای - رحمی (rectouterine cavity) یا بن بست دوگلاس (pouch of Douglas) متصل می شود (شکل ۱۰-۴). همچنین ممکن است بلاستوسیت به پوشش صفاقی روده ها یا چادرینه (omentum) متصل گردد. گاهی اوقات بلاستوسیت در خود تخمدان رشد کرده و باعث حاملگی تخمدانی اولیه (primary ovarian pregnancy) می شود. حاملگی نابجا در ۲ درصد از کل حاملگی ها اتفاق می افتد و دلیل مرگ مادر در ۹ درصد موارد مرگ به علت بارداری است. در اکثر حاملگی های نابجا، رویان در حدود ماه دوم حاملگی می میرد و باعث خونریزی شدید در مادر می شود.

بلاستوسیت های غیرطبیعی شایع هستند. برای مثال در یک سری از ۲۶ بلاستوسیت ۷/۵ الی ۱۷ روزه لانه گزینی کرده که از افراد با قدرت باروری طبیعی به دست





شکل ۹-۴. بارداری لوله‌ای. رویان تقریباً ۲ ماهه است و در حال خروج از پارگی دیواره لوله رحم است.

برابر باشند، ولی می‌توانند از نظر عملکرد متفاوت باشند. این موضوع از این واقعیت نشأت می‌گیرد که با وجود دیپلوئید بودن سلول‌های مول، تمام ژنوم آنها از پدر می‌باشد. بنابراین، اکثر مول‌ها از بارور شدن یک اووسیت بدون هسته به وجود می‌آیند. سپس کروموزوم‌های نر مضاعف شده (همانندسازی کرده) تا به تعداد دیپلوئید برسند. همچنین، این نتایج مطرح می‌کنند که ژن‌های پدری بخش اعظم تکامل تروفوبلاست را تنظیم می‌کنند، زیرا در این سلول‌ها، علیرغم عدم وجود پیش هسته ماده، این بافت تمایز می‌یابد.

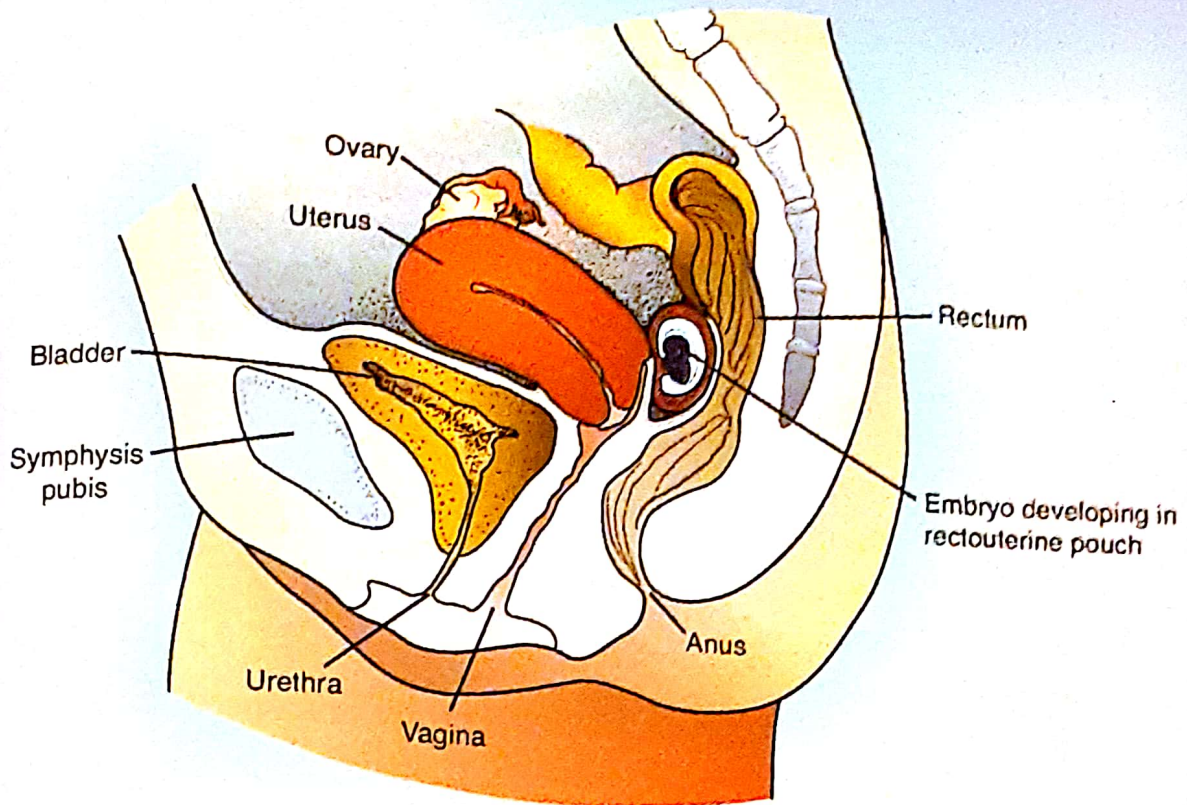
سایر نمونه‌های تفاوت‌های عملکردی ژن‌های مادری و پدری بیماری‌های ژنتیکی خاصی هستند که در آنها بسته به این که ژن معیوب یا حذف شده از پدر به ارث رسیده باشد یا از مادر علایم متفاوتی دارند. برای مثال، اگر حذف‌شدگی کوچک در کروموزوم ۱۵ از پدر به ارث برسد، سندرم پرادر-ویلی (سندرمی با علایم هیپوتونی، ناتوانی ذهنی، هیپوگنادیسم و چاقی) و اگر از مادر به ارث برسد منجر به سندرم انگلن (سندرمی با علایم صرع، گفتار اندک

آمده بودند، ۹۹٪ در صد) بلاستوسیت غیرطبیعی وجود داشت. برخی از آنها فقط سین سیشیوم داشتند و برخی دیگر درجات مختلفی از هیپوپلازی تروفوبلاست را نشان می‌دادند. در دو مورد امبریوبلاست وجود نداشت و در برخی صفحه زایا جهت‌گیری غیرطبیعی داشت.

احتمالاً اکثر بلاستوسیت‌های غیرطبیعی، هیچ‌گونه علامت حاملگی را ایجاد نخواهند کرد. زیرا تروفوبلاست آنها بسیار ضعیف‌تر از آن است که بتواند جسم زرد را باقی نگه دارد. چنین رویان‌هایی احتمالاً با جریان قاعدگی بعدی سقط خواهند شد و حاملگی تشخیص داده نخواهد شد. ولی در برخی موارد تروفوبلاست رشد کرده و غشاهای جفتی را علیرغم بافت کم یا عدم بافت رویانی به وجود می‌آورد. چنین وضعیتی مول هیداتیدیفرم (hydatidiform mole) نامیده می‌شود. مول‌ها hCG زیادی را ترشح می‌کنند و ممکن است تومورهای خوش خیم یا بدخیم (مول مهاجم، [mole invasive])، کوریوکارسینوما را به وجود بیاورند.

بررسی ژنتیکی مول‌های هیداتیدیفرم نشان می‌دهد که هر چند پیش هسته‌های نر و ماده ممکن است از نظر ژنتیکی





شکل ۱۰-۴. برش خط وسط مثانه، رحم و راست روده (رکتوم) که بارداری شکمی را در بن بست راست روده‌ای - رحمی (دوگلاس) نشان می‌دهد.

موفق به لانه‌گزینی نمی‌شوند. از ۷۰ تا ۷۵ درصد از رویان‌هایی که لانه‌گزینی می‌کنند، فقط ۵۸ درصد تا هفته دوم باقی می‌ماند که ۱۶ درصد آنها غیرطبیعی هستند. بنابراین، وقتی اولین قاعدگی مورد انتظار رخ ندهد، فقط ۴۲ درصد اووسیت‌ها که در معرض اسپرم قرار گرفته‌اند، زنده می‌مانند. از این درصد، تعدادی نیز در طی هفته‌های بعدی سقط شده و تعدادی در زمان تولد، غیرطبیعی خواهند بود.

یا عدم گفتار، حملات خنده و ناتوانی شدید ذهنی) ایجاد می‌گردد. این پدیده به نام اثرگذاری ژنومی (genomic imprinting) شناخته می‌شود که در آن تغییرات تمایزی و/یا بیان آلل‌های مشابه یا مناطق کروموزومی به والدی بستگی دارد که مواد ژنتیکی از او منشأ گرفته‌اند (فصل ۲ را ببینید). نقص باروری در مراحل قبل و بعد از لانه‌گزینی به طور شایع اتفاق می‌افتد. حتی در برخی از زنان بارور و تحت شرایط مساعد برای حاملگی، ۱۵ درصد اووسیت‌ها بارور نشده و ۱۰ تا ۱۵ درصد آنها تسهیم را شروع می‌کنند ولی

مورد حمله قرار می‌دهد، تمایز می‌یابد (شکل ۱-۴). تا روز ۹، دریاچه‌هایی (لاکونا) در سین‌سیشیوتروفوبلاست به وجود می‌آیند. در ادامه سینوزوئیدهای مادری توسط سین‌سیشیوتروفوبلاست مورد حمله قرار گرفته و خون مادری وارد شبکه لاکونار می‌شود و تا آخر هفته دوم، گردش خون

## خلاصه

در آغاز هفته دوم، بلاستوسیست تا حدودی در درون استرومای اندومتر قرار گرفته است. تروفوبلاست به (۱) یک لایه داخلی و تکثیر یابنده فعال به نام سیتوتروفوبلاست و (۲) یک لایه خارجی یا سین‌سیشیوتروفوبلاست که بافت‌های مادری را



۳. مزودرم خارج روایی به دو لایه تقسیم می‌شود: سوماتیک (یکری) و اسپلانکتیک (احشایی).

۴. دو حفره آمینون و کیسه زرده نیز ایجاد می‌شوند.

لانه‌گزینی در پایان هفته اول صورت می‌گیرد. سلول‌های تروفوبلاست با کمک آنزیم‌های پروتولیتیک به اپی‌تلیوم و استرومای اندومتر زیر آن نفوذ می‌کنند. ممکن است لانه‌گزینی خارج از رحم نیز اتفاق بیافتد: مثلاً در بن‌بست راست روده‌ای - رحمی، بر روی مزانتر، درون لوله رحمی و یا در تخمدان (حاملگی‌های نابجا).

#### ■ پرسش‌ها

۱. هفته دوم تکوین معروف به هفته دوتایی‌ها است. تشکیل چه ساختارهایی دلیل این نامگذاری می‌باشد؟
۲. طی لانه‌گزینی، تروفوبلاست به بافت‌های مادری هجوم می‌آورد و به دلیل اینکه حدوداً حاوی ۵۰ درصد ژن‌های پدری است، یک جسم خارجی محسوب می‌شود. چرا جنین به وسیله پاسخ ایمنی مادری پس زده نمی‌شود؟

۳. خانمی اظهار می‌کند که باردار است و از تورم و خونریزی واژینال شکایت دارد. معاینه او وجود بافت جفتی و غلظت بالای hCG پلاسما را نشان داد، ولی هیچ مدرکی دال بر وجود رویان یافت نشد. چگونه این وضعیت را توجیه می‌کنید؟

۴. زن جوانی که دو دوره خونریزی قاعدگی نداشته است، از درد شدید شکمی شکایت دارد. تشخیص اولیه چیست و چگونه می‌توان آن را تأیید کرد؟

رحمی - جفتی اولیه آغاز می‌گردد (شکل ۶-۴). در همین حال، سیتوتروفوبلاست ستون‌های سلولی نفوذ کننده به درون سین‌سیشیوم می‌سازند. این ستون‌ها توسط سین‌سیشیوم احاطه شده و پرزهای اولیه نامیده می‌شود. تا انتهای هفته دوم، بلاستوسیست کاملاً محصور شده و شکاف سطحی، محل لانه‌گزینی در مخاط رحم بهبود می‌یابد (شکل ۶-۴).

همزمان با این اتفاقات، توده سلولی داخلی یا امبریوبلاست به (۱) اپی‌بلاست و (۲) هیپوبلاست تمایز می‌یابد که مجموعاً صفحه دو لایه را تشکیل می‌دهند (شکل ۶-۴). سلول‌های اپی‌بلاست به آمنیوبلاست‌ها تبدیل شده و حفره آمینون را که در قسمت فوقانی لایه اپی‌بلاست قرار دارد، می‌پوشانند. سلول‌های هیپوبلاست در امتداد غشاء خارج سلومی قرار داشته و با یکدیگر کیسه زرده اولیه را احاطه می‌کنند (شکل ۴-۴). تا پایان هفته دوم مزودرم خارج روایی، فضای بین تروفوبلاست (در خارج) و آمینون و غشاء خارج سلومی (در داخل) را پر می‌کند. با ظاهر شدن جابجه‌ها (واکول‌ها) در این بافت، سلوم (حفره) خارج روایی یا حفره کوریونی ایجاد می‌شود (شکل ۶-۴). مزودرم خارج روایی پوشاننده سیتوتروفوبلاست و آمینون را مزودرم سوماتیک (یکری) خارج روایی و مزودرم خارج روایی پوشاننده کیسه زرده را مزودرم اسپلانکتیک (احشایی) خارج روایی می‌نامند (شکل ۶-۴).

هفته دوم تکوین به نام هفته دو تایی‌ها معروف است:

۱. تروفوبلاست به دو لایه سیتوتروفوبلاست و سین‌سیشیوتروفوبلاست تمایز می‌یابد.
۲. امبریوبلاست نیز دو لایه اپی‌بلاست و هیپوبلاست را ایجاد می‌کند.



# هفته سوم تکوین: صفحه زایای سه لایه‌ای

برخی از آنها هیوبلاست را جابجا کرده و اندودرم رویانی را می‌سازند. سایر سلول‌ها نیز بین اپی‌بلاست و اندودرم تازه تشکیل شده قرار می‌گیرند تا مزودرم را بسازند. سلول‌هایی که در اپی‌بلاست باقی می‌مانند، اکتودرم را تشکیل می‌دهند. بنابراین اپی‌بلاست در طی روند گاسترولاسیون منشأ تمام لایه‌های زایا می‌شود (شکل ۵-۲B). تمام سلول‌های این لایه‌ها، به تمامی بافت‌ها و ارگان‌های رویان تبدیل خواهند شد. سلول‌ها با نفوذ بیشتر بین لایه‌های اپی‌بلاست و هیوبلاست در جهت طرفی و سری پخش می‌شوند (شکل ۵-۲). به تدریج، این سلول‌ها از حدود صفحه زایا فراتر رفته و با مزودرم خارج رویانی پوشاننده کیسه زرده و آمیون تماس برقرار می‌کنند. در مسیر سری، سلول‌ها از دو طرف صفحه پره کوردال (prechordal plate) عبور می‌کنند. صفحه پره کوردال در بین نوک نوتوکورد (notochord) و غشاء دهانی - حلقی (buccopharyngeal membrane) تشکیل می‌شود. این صفحه از برخی از سلول‌های اولیه که از طریق گره اولیه در خط وسط و در مسیر سری مهاجرت کرده‌اند، منشأ گرفته است. در مراحل بعد صفحه پره کوردال باعث القای تشکیل مغز قدامی (forebrain) خواهد شد (شکل‌های ۵-۲ و ۵-۳). غشاء دهانی - حلقی در انتهای سری صفحه زایا، منطقه کوچکی از سلول‌های اکتودرم و اندودرم است که به طور محکم به یکدیگر چسبیده‌اند و در آینده ورودی حفره دهان را خواهد ساخت.

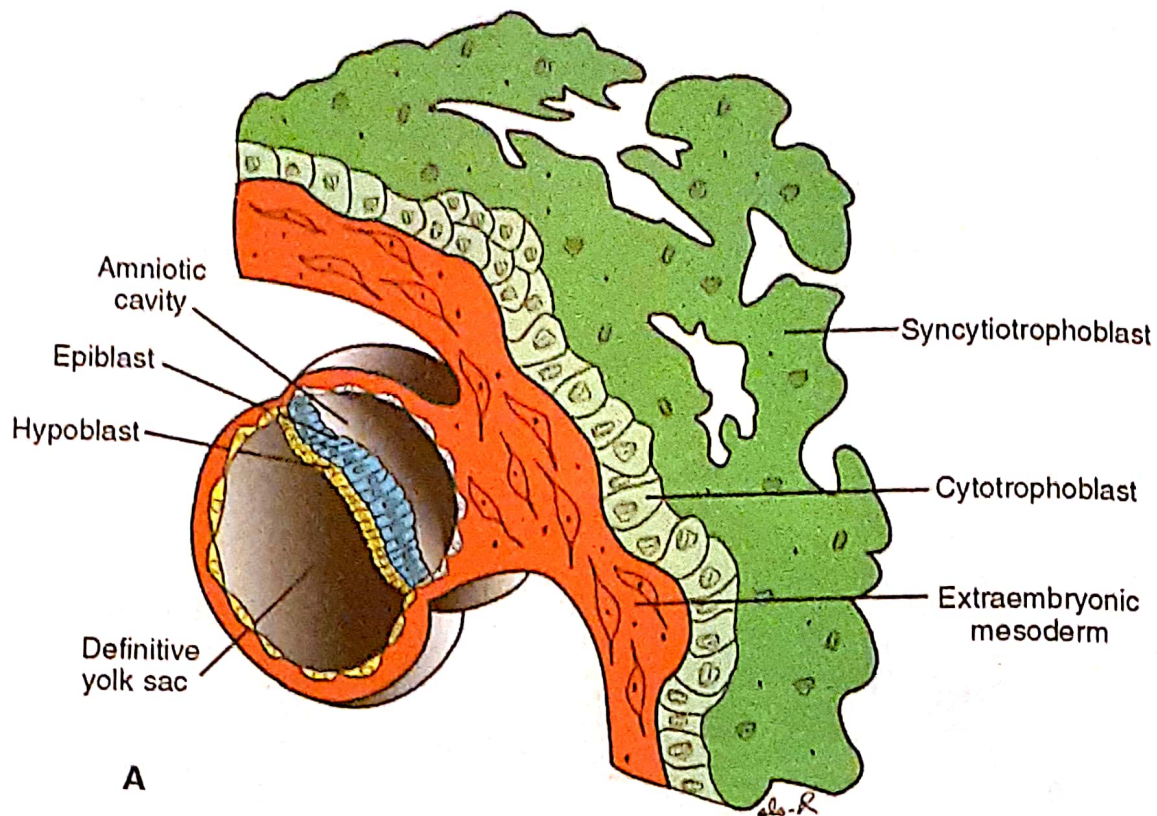
## ■ تشکیل نوتوکورد

سلول‌های پیش‌نوتوکوردی (prenotochordal cells) در محل گره اولیه اینواژینه می‌شوند و پس از طی مسیر در جهت

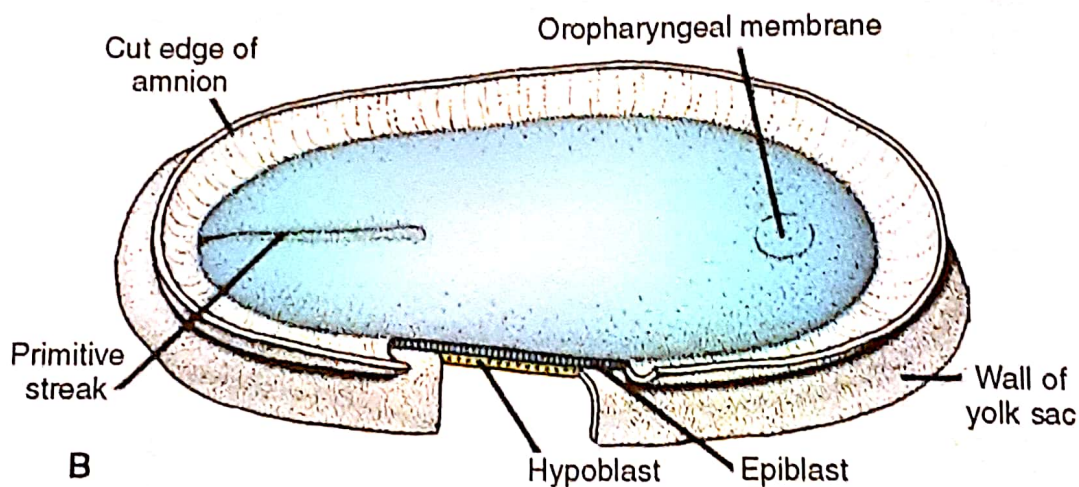
## ■ گاسترولاسیون: تشکیل مزودرم و اندودرم رویانی

شاخص‌ترین رویداد در هفته سوم حاملگی، گاسترولاسیون (gastrulation) است. در طی گاسترولاسیون هر سه لایه زایا [اکتودرم (ectoderm)، مزودرم (mesoderm) و اندودرم (endoderm)] در رویان ایجاد می‌گردد. گاسترولاسیون با تشکیل شیار اولیه (primitive streak) در سطح اپی‌بلاست شروع می‌شود (شکل ۵-۱ و ۵-۲A). در ابتدا این شیار حدود مشخصی ندارد (شکل ۵-۱)، ولی در رویان ۱۶-۱۵ روزه به وضوح و به صورت یک شیار باریک با مناطق نسبتاً برجسته در دو طرف قابل رؤیت است. انتهای سری این شیار، گره اولیه (primitive node) نام دارد که شامل یک منطقه نسبتاً برجسته‌ای است که گودی اولیه (primitive pit) کوچکی را احاطه می‌کند (شکل ۵-۲). سلول‌های اپی‌بلاست به سمت شیار اولیه مهاجرت می‌کنند (شکل ۵-۲). سلول‌ها با رسیدن به ناحیه شیار اولیه، بطری شکل شده و از اپی‌بلاست جدا می‌شوند و به زیر آن می‌لغزند (شکل ۵-۲B,C). به این حرکت رو به داخل، اینواژیناسیون (invagination) گفته می‌شود. حرکت و اختصاصی شدن سلول‌ها، توسط عامل رشد فیبروبلاست ۸ (FGF8 [fibroblast growth factor 8]) مترشح از سلول‌های خود شیار کنترل می‌گردد. این عامل رشد، حرکت سلول را با کاهش ای - کاده‌رین (E-cadherin) کنترل می‌کند. ای - کاده‌رین پروتئینی است که به طور طبیعی سلول‌های اپی‌بلاست را به یکدیگر متصل می‌سازد. سپس FGF8 با تنظیم کردن بیان *BRACHYURYCT* تبدیل شدن سلول‌ها به مزودرم را کنترل می‌کند. هنگامی که سلول‌ها اینواژینه شدند،





A



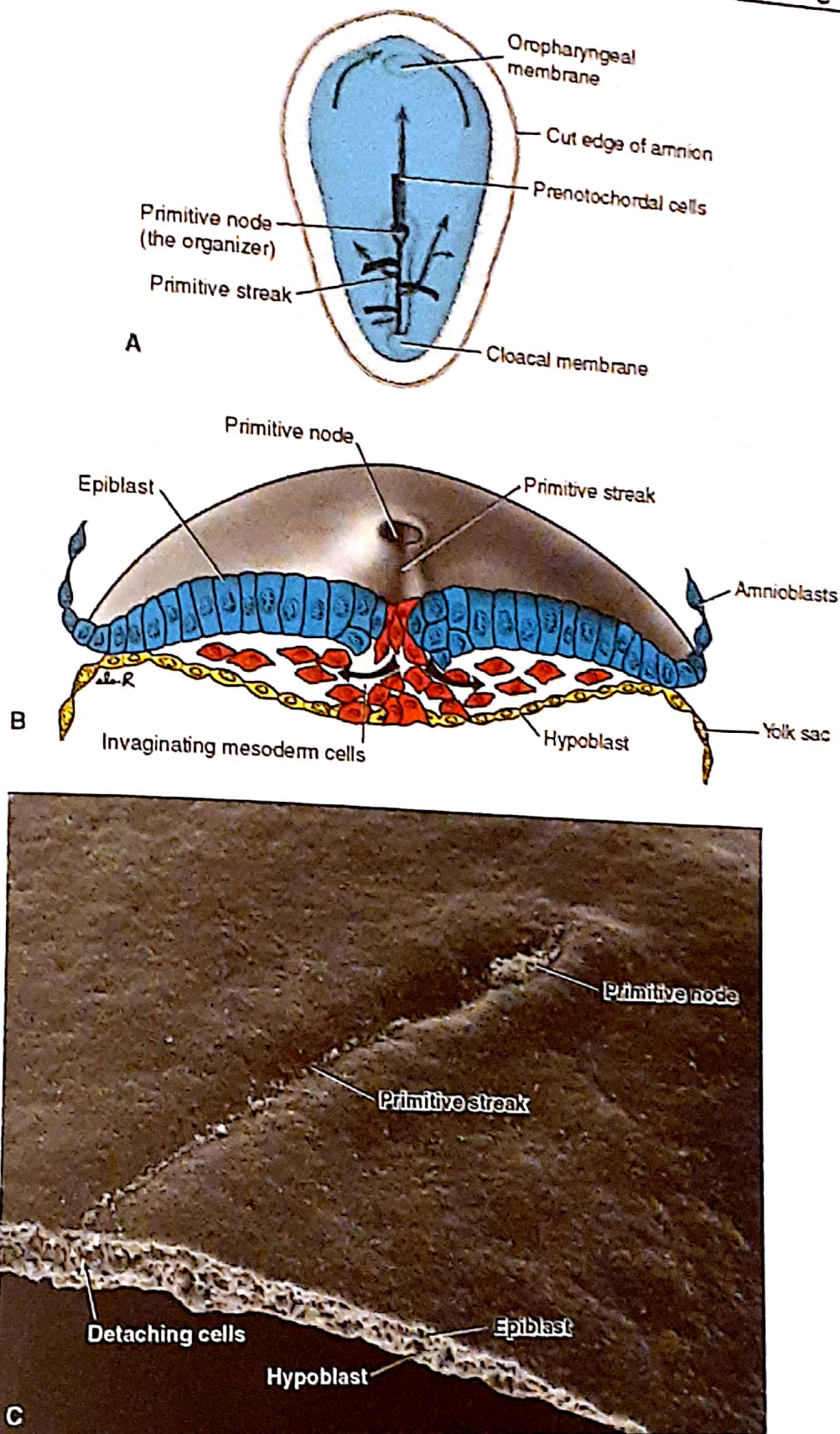
B

**شکل ۵-۱. A.** محل لانه‌گزینی در انتهای هفته دوم. **B.** نمای صفحه زایا در انتهای هفته دوم تکوین. حفره آمیون باز شده است تا نمای پشتی اپی‌بلاست مشخص گردد. هیپوبلاست و اپی‌بلاست در تماس با یکدیگر هستند و شیار اولیه یک شیار کم عمق در ناحیه دمی رویان است.

هیپوبلاست به وسیله سلول‌های اندودرم در حال حرکت به درون شیار، سلول‌های صفحه نوتوکوردی تکثیر یافته و از اندودرم جدا می‌گردند. سپس این سلول‌ها، یک طناب توپر سلولی به نام نوتوکورد نهایی (definitive notochord) را می‌سازند (شکل ۵-۳C). نوتوکورد در زیر لوله عصبی قرار دارد و

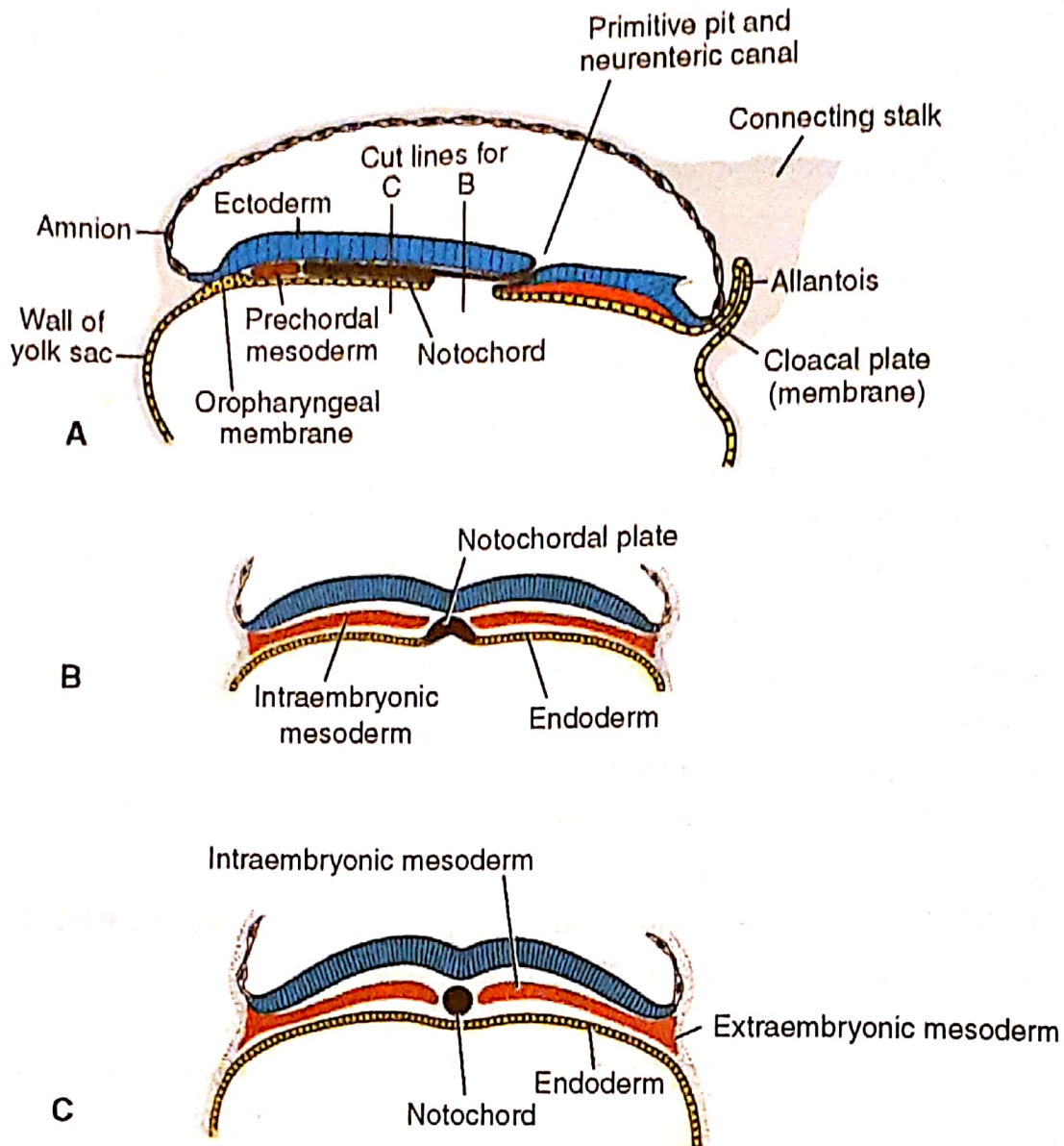
سری به صفحه پره‌کوردی می‌رسند (شکل ۵-۳). سلول‌های پیش‌نوتوکوردی در هیپوبلاست فرو می‌روند، به طوری که برای مدت کوتاهی، خط وسط رویان متشکل از دو لایه سلول خواهد بود طوری که صفحه نوتوکوردی (notochordal plate) به وجود می‌آید (شکل ۵-۳B). همزمان با جایگزین شدن





**شکل ۲-۵A.** نمای پشتی صفحه زایای یک رویان ۱۶ روزه که حرکت سلول‌های سطحی اپی‌بلاست (خطوط سیاه پررنگ) از طریق شیار و گره اولیه و مهاجرت سلول‌ها بین هیپوبلاست و اپی‌بلاست (خطوط شکسته) را نشان می‌دهد. **B.** مقطع عرضی ناحیه سری شیار در روز ۱۵ که اینواژیناسیون سلول‌های اپی‌بلاست را نشان می‌دهد. اولین سلول‌هایی که به درون حرکت می‌کنند، جای هیپوبلاست را گرفته و اندودرم نهایی را ایجاد می‌کنند هنگامی که اندودرم نهایی تشکیل شد، اپی‌بلاست‌های درون رفته مزودرم را تشکیل می‌دهند. **C.** نمای پشتی یک رویان که گره و شیار اولیه و مقطع عرضی شیار اولیه را نشان می‌دهند. این نما مشابه نمایی است که در شکل B دیده می‌شود؛ پیکان: سلول‌های اپی‌بلاست جدا شده در شیار اولیه.



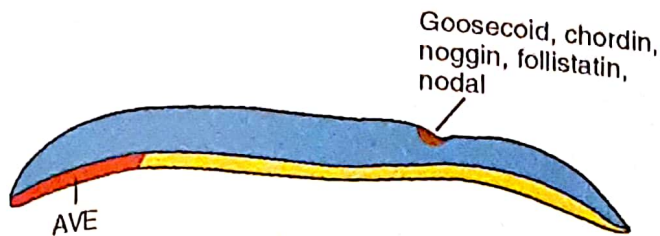


**شکل ۳-۵.** تصاویر شماتیک تشکیل نوتوکورد (طناب پشتی) که در آن سلول‌های پیش نوتوکوردی از طریق شیار اولیه مهاجرت کرده و با سلول‌های اندودرم درهم فرو می‌روند تا صفحه نوتوکوردی را تشکیل دهند. این سلول‌ها در نهایت از اندودرم جدا می‌شوند و نوتوکورد نهایی را می‌سازند. از آنجایی که این وقایع از سر به دم اتفاق می‌افتند، بخش‌هایی از نوتوکورد نهایی ابتدا در ناحیه سر تشکیل می‌شوند. A. تصویر مقطع سائیتال یک رویان ۱۷ روزه. سری‌ترین بخش نوتوکورد تشکیل شده است، در حالی که سلول‌های پیش نوتوکوردی در ناحیه دم در اندودرم ادغام شده تا صفحه نوتوکوردی ایجاد شود. توجه کنید که برخی سلول‌ها به قدام نوتوکورد مهاجرت می‌کنند. این سلول‌های مزودرمی صفحه پره کوردی را می‌سازند که در القای مغز قدامی شرکت می‌کنند. B. مقطع شماتیک از ناحیه صفحه نوتوکوردی. به زودی صفحه نوتوکوردی از اندودرم جدا شده و نوتوکورد نهایی را خواهد ساخت. C. تصویر شماتیک از نوتوکورد نهایی.

سری به سوی صفحه پره کوردی (ناحیه‌ای دقیقاً در موقعیت دم غشاء دهانی - خلقی) و در جهت دم به سوی گودی اولیه پیش می‌روند. در جایی که حفره اولیه در اپی‌بلاست ایجاد فرورفتگی می‌کند، کانال عصبی - روده‌ای (neurenteric canal) به طور موقت حفرات آمنیون و کیسه زرده را به هم

به عنوان مرکز پیام‌رسانی برای القای اسکلت محوری عمل می‌کند. به علت اینکه طول شدن نوتوکورد یک روند پویا است، بنابراین انتهای سری نوتوکورد در ابتدا تشکیل شده و مناطق دم آن پس از تشکیل شدن ناحیه دمی شیار اولیه ایجاد می‌شود. سلول‌های نوتوکوردی و پیش‌نوتوکوردی در جهت





**شکل ۴-۵.** مقطع ساژیتال از گره و شیار اولیه که الگوی بیان ژن‌های تنظیم‌کننده محورهای سری - دمی و پشتی - شکمی را نشان می‌دهد. سلول‌های انتهایی سری آینده رویان در اندودرم قدامی احشایی (AVE)، عوامل رونویسی *OTX2*، *LIM1* و *HESX1* و عامل ترشح شده *cerbrus* که در تکوین سر و ایجاد ناحیه سری شرکت می‌کنند، را بیان می‌کنند. هنگامی که شیار تشکیل شد و گاسترولاسیون پیشرفت کرد، *BMP4* که از صفحه دو لایه‌ای ترشح می‌شود، به همراه *FGF* برای شکمی کردن مزودرم جهت ایجاد مزودرم بینابینی و صفحه جانبی عمل می‌کند. *GOOSECOID* که در گره بیان می‌شود، بیان *CHORDIN* را تنظیم می‌کند و این محصول ژنی به همراه نوگین و فولیستاتین برخلاف فعالیت *BMP4* عمل کرده و مزودرم را در جهت پشتی به سمت نوتوکورد و مزودرم مجاور محوری برای تشکیل ناحیه سر، هدایت می‌کند. بعداً بیان ژن *BRACHYURY[T]* برخلاف *BMP4* عمل می‌کند تا مزودرم در ناحیه دمی رویان جهت ایجاد نوتوکورد و مزودرم کنار محوری، پشتی شود.

باعث تنظیم افزایشی (upregulation) تعدادی از ژن‌های مسئول تشکیل مزودرم پشتی و شکمی و ساختارهای سری و دمی می‌شود.

عضو دیگری از خانواده  $TGF-\beta$  تحت عنوان پروتئین شکل دهنده استخوان ۴ (*BMP4*)، در تمام صفحه رویانی ترشح می‌شود (شکل ۴-۵). در حضور این پروتئین و عامل رشد فیبروبلاست (*FGF*)، مزودرم در جهت شکمی حرکت کرده و در تشکیل کلیه‌ها (مزودرم بینابینی)، خون و مزودرم دیواره بدن (مزودرم صفحه جانبی) مشارکت می‌کند. در حقیقت، اگر فعالیت *BMP4* توسط ژن‌های بیان شده در گره متوقف نگردد، کل مزودرم در جهت شکمی حرکت خواهد کرد. به همین دلیل، گره یک سازمان دهنده (organizer) است. این موضوع توسط هانس اسپمان (Hans Spemann) مطرح گردید. او اولین کسی بود که این فعالیت را در لبه پشتی بلاستوپور (blastopore) [ساختاری مشابه گره] در رویان‌های زنبوس

متصل می‌کند (شکل ۳A-۵). غشاء کلوآکی (cloacal membrane) در انتهای دمی صفحه رویانی تشکیل می‌شود (شکل ۲A-۵). این غشاء که از نظر ساختار مشابه غشاء دهانی - حلقی است، از سلول‌های اکتودرم و اندودرم که به طور محکم به یکدیگر متصل شده‌اند و هیچ لایه مزودرمی در آن وجود ندارد، تشکیل شده است. وقتی غشاء کلوآکی ظاهر می‌شود، در دیواره خلفی کیسه زرده یک بیرون زدگی (diverticulum) کوچک دیده می‌شود که به درون ساقه اتصال دهنده کشیده می‌شود. این بیرون زدگی که به آن دیورتیکول آلانتوایکتریک (allantoenteric diverticulum) یا آلانتوئیس (allantosis) گفته می‌شود، در حدود روز شانزدهم تکوین ظاهر می‌شود (شکل ۳A-۵). هر چند که در برخی مهره‌داران پست‌تر، آلانتوئیس به عنوان محل جمع‌آوری مواد دفعی دستگاه کلیوی عمل می‌کند، ولی در انسان به طور ناقص و ابتدایی باقی می‌ماند و ممکن است در ایجاد ناهنجاری‌های تکاملی مثانه دخالت داشته باشد (فصل ۱۶ را ببینید).

### ■ شکل‌گیری محورهای بدن

شکل‌گیری محورهای بدن (body axes) که شامل محورهای قدامی - خلفی (A-P؛ سری - دمی)، پشتی - شکمی (D-V) و چپ - راست (L-R) می‌باشد، در اوایل دوره رویان‌زایی رخ می‌دهد و احتمال دارد در طی مرحله مورولای تکوین با ایجاد محورهای A-P و D-V که قبل از محور L-R اختصاصی می‌شوند، آغاز گردد. در مرحله بلاستوسیت، محور A-P ایجاد شده و سلول‌هایی که قرار است اندودرم احشایی قدامی (anterior visceral endoderm: AVE) را در انتهای سری لایه اندودرم صفحه دو لایه ایجاد کنند (شکل ۴-۵)، به سمت ناحیه‌ای که سر را به وجود خواهد آورد مهاجرت می‌کنند. در مرحله صفحه دو لایه، سلول‌ها در AVE ژن‌های ضروری برای تشکیل سر (شامل عوامل رونویسی *OTX2*، *LIM1* و *HESX1* و عوامل ترشح شده *cerbrus* و *lefty1* [اعضای خانواده  $TGF-\beta$ ]) که فعالیت *nodal* (عضوی از خانواده  $TGF-\beta$ ) را مهار می‌کنند، انتهایی سری رویان را تعیین می‌کنند. فقدان *lefty1* و *cerbrus* در انتهایی دمی رویان باعث ادامه بیان *nodal* می‌شود. این پیام نیز باعث ایجاد و حفظ شیار اولیه می‌شود (شکل ۴-۵). هنگامی که شیار ساخته شد، *NODAL*





**شکل ۵-۵.** دوقلوهای به هم چسبیده. اگر ژن *GOOSECOID* در رویان قورباغه بیش از حد بیان شود، باعث به دنیا آمدن نوزاد دو سر می‌شود. احتمال دارد بیان بیش از حد این ژن دلیل ایجاد شدن چنین دوقلوهای به هم چسبیده باشد.

گره و شیار اولیه ترشح شده و بیان *NODAL* را القاء می‌کند (شکل ۵-۶A). سپس بیان *NODAL* در اثر تجمع **سروتونین** (*5-HT*) در سمت چپ، به سمت چپ محدود می‌شود. افزایش غلظت *5-HT* در سمت چپ، بیان عامل رونویسی *MAD3* را فعال می‌کند. این عامل نیز بیان *NODAL* را به سمت چپ گره اولیه محدود می‌کند (شکل ۵-۶B). ژن‌های خط وسط مثل *ZIC3* *LEFTY1* *SONIC HEDGEHOG (SHH)* (ژنی بر روی کروموزوم X که یک عامل رونویسی *zing finger* را کد می‌کند) در ایجاد خط وسط بدن دخالت دارند. البته این ژن‌ها از بیان *NODAL* در سمت راست جلوگیری می‌کنند. در نهایت پروتئین *Nodal* در مزودرم صفحه جانبی یک آبشار پیام‌رسانی شروع می‌کند که شامل *LEFTY1* برای تنظیم افزایشی *PITX2* می‌باشد (شکل ۵-۶B). *PITX2* یک عوامل رونویسی حاوی هومئوباکس است که ژن اصلی مسئول تشکیل

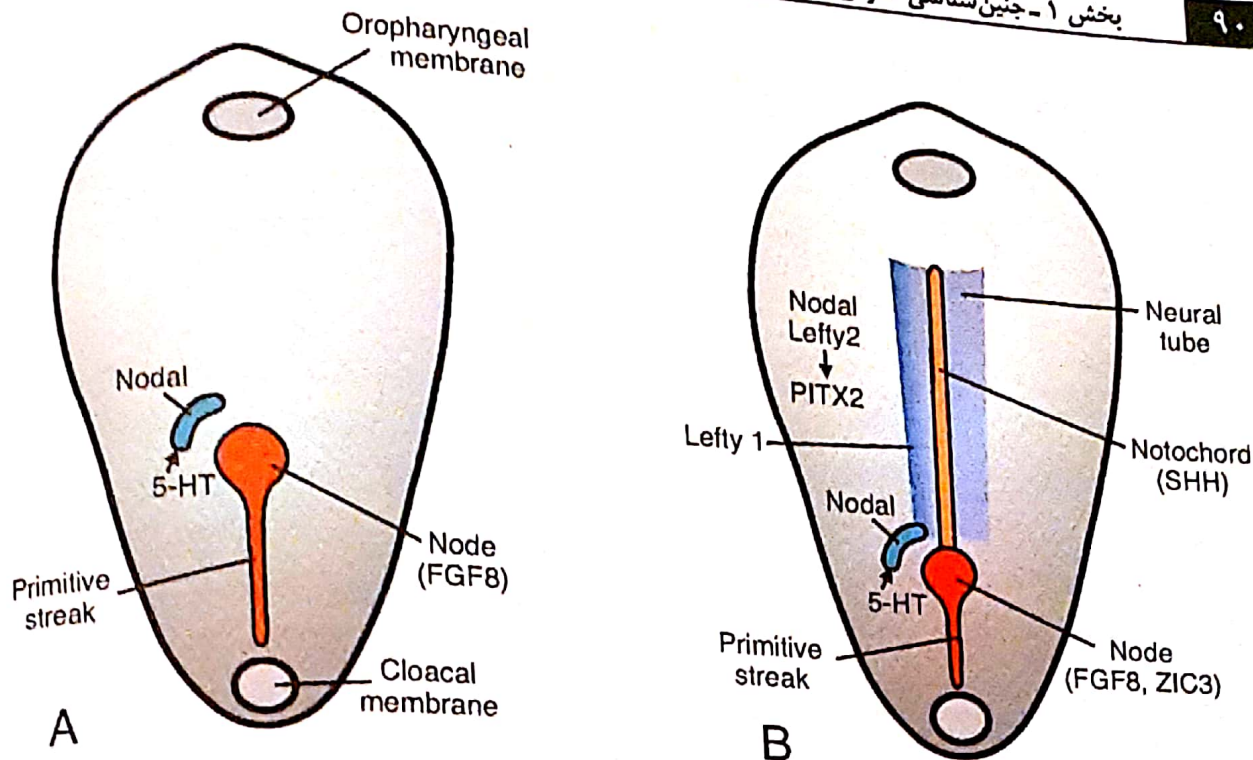
(نوعی قورباغه) [*xenopus*] توصیف کرد. بنابراین، *CHORDIN* [فعال شده توسط عامل رونویسی *GOOSECOID*، *noggin* و *follistatin*، آنتاگونیست فعالیت *BMP4* هستند. در نتیجه مزودرم سری در جهت پشتی و به درون نوتوکورد، سومیت‌ها و سومیتومرها می‌رود (شکل ۴-۵). بعداً این سه ژن در نوتوکورد بیان شده و در القای عصبی در منطقه سری نقش مهمی را ایفاء می‌کنند.

همان طور که گفته شد، *Nodal* در ایجاد و حفظ شیار اولیه دخالت دارد. به طور مشابه *HNF-3β*، گره را حفظ کرده و بعداً اختصاصی شدن منطقه‌ای مغز قدامی و مغز میانی را القاء می‌کند. بدون *HNF-3β* گاسترولاسیون رویان ناقص بوده و ساختارهای مغز قدامی و مغز میانی وجود نخواهد داشت. همان طور که قبلاً ذکر شد، *GOOSECOID* مهارکننده‌های *BMP4* را فعال کرده و در تنظیم تکوین سر شرکت می‌کند. القای بیان بیش از حد یا کمتر از حد این ژن در حیوانات آزمایشگاهی منجر به بدشکلی‌های شدید منطقه سر مثل دو سری همانند برخی از انواع دوقلوهای به هم چسبیده می‌گردد (شکل ۵-۵).

تنظیم تشکیل مزودرم پشتی در نماط میانی و دمی رویان توسط ژن *BRACHYURY(T)* بیان شده در گره، سلول‌های پیش‌ساز نوتوکورد و نوتوکورد کنترل می‌شود. این ژن برای مهاجرت سلول‌ها از شیار اولیه ضروری است. *BRACHYURY* با کد کردن یک پروتئین متصل به توالی خاصی از DNA به عنوان یک عامل رونویسی عمل می‌کند. بخش متصل به DNA (*DNA-binding domain*) به نام **جعبه T** (*T-box*) معروف است. در خانواده جعبه T بیش از ۲۰ ژن وجود دارد. بنابراین تشکیل مزودرم در این مناطق به محصول این ژن بستگی داشته و عدم وجود آن منجر به کوتاه شدن محور رویانی [دیس‌ژنزی ناحیه دمی (*caudal dysgenesis*)] می‌گردد. درجه کوتاهی به زمانی که کمبود پروتئین رخ داده است، بستگی دارد.

**یک‌طرفه‌شدگی (laterality)** یا **سمت‌گزینی چپ - راست (L-R sidedness)** نیز در اوایل تکوین شکل می‌گیرد. به طور طبیعی، ارگان‌های زیادی مثل قلب، ریه‌ها، لوله گوارش، طحال، معده و کبد غیرقرینه هستند. تعیین موقعیت این ارگان‌ها و ایجاد عدم تقارن آنها توسط آبشاری از مولکول‌های پیام‌رسان و ژن‌ها هماهنگ و موزوم می‌گردد. وقتی شیار اولیه ظاهر می‌شود، عامل رشد فیروبلاست ۸ (*FGF8*) توسط سلول‌های





**شکل ۵-۶.** نمای پشتی صفحه زایا که الگوهای بیان ژنی مسئول ایجاد محور چپ - راست بدن را نشان می‌دهد. A. عامل رشد فیبروبلاست ۸ (FGF8) که توسط گره و شیار اولیه ترشح شده، باعث بیان *Nodal* که عضوی از ابر خانواده عامل تغییر شکل دهنده رشد بتا ( $TGF-\beta$ ) است، می‌گردد. B. غلظت نوروترانسمیتر سروتونین (5-HT) در سمت راست افزایش می‌یابد و پیام‌هایی از طریق عامل رونویسی *MAD3* جهت محدود کردن بیان *Nodal* به سمت چپ گره، می‌فرستد. آنزیم تخریب کننده 5-HT در آن سمت پایین باشد. سپس *Nodal* یک آبشار پیام‌رسانی که منجر به بیان ژن سمت راست گره اولیه بیان شده و کمک می‌کند تا غلظت 5-HT در آن سمت پایین باشد. سپس *Nodal* یک آبشار پیام‌رسانی که منجر به بیان ژن اصلی چپ کننده (left-sidedness) [یک عامل رونویسی به نام *PITX2*] می‌شود، آغاز می‌کند. *LEFTY1* و *SONIC HEDGEHOG* به سمت خط وسط به ترتیب در مزودرم صفحه جانبی و نوتوکورد بیان می‌شوند و ممکن است به صورت سدهای خط وسط (midline barriers) عمل کنند و همچنین بیان ژن‌های سمت چپ کننده را در سمت راست سرکوب کنند. ژن‌های درگیر در ایجاد سمت راست عمدتاً ناشناخته‌اند ولی ممکن است عامل رونویسی *SNAIL* ژن‌های پایین دست مهم برای این روند را تنظیم کنند.

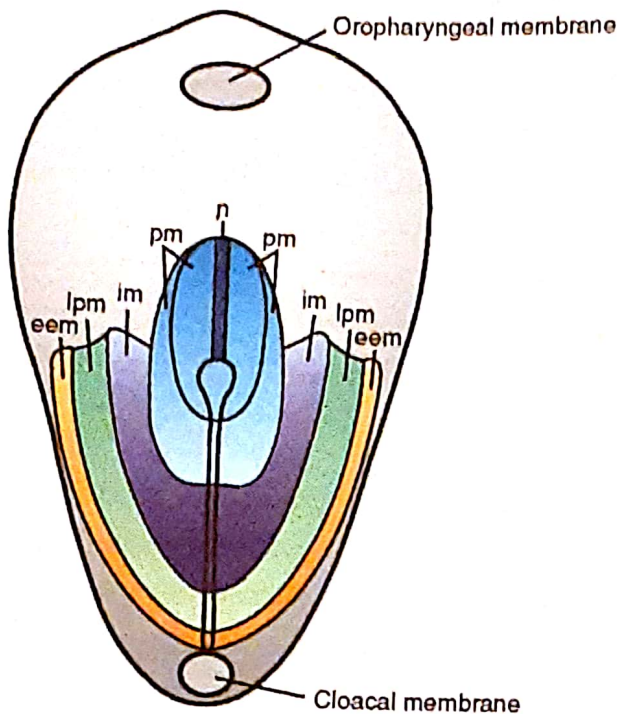
پیام‌رسانی *Nodal* را به سمت چپ محدود می‌کند (شکل ۵-۶B). مطالعات بر روی حیوانات نشان داده است که پیام‌رسانی 5-HT تغییر یافته، می‌تواند منجر به آینه‌ای قرار گرفتن احشاء (situs inversus)، دکستروکاردی، ناهنجاری‌های قلبی و انواعی از نقایص هنگام تولد مرتبط با یک‌طرفه شدگی به نام هتروتاکسی (heterotaxy) شود. علاوه بر این مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهند که اختلالات مشابهی در انسان در صورت نقص در پیام‌رسانی 5-HT (به وسیله عوامل دارویی) اتفاق می‌افتد (به نکات بالینی صفحات بعد رجوع کنید).

ژن‌های تنظیم کننده تکوین سمت راست به خوبی شناخته شده‌اند، ولی با این حال بیان عامل رونویسی *SNAIL* محدود

سمت چپ بدن می‌باشد (شکل ۵-۶B). همچنین این ژن در سمت چپ قلب، معده و پیش‌سازهای لوله گوارش بیان می‌شود به طوری که این ارگان‌ها موقعیت غیرقرینه خود را کسب می‌کنند. بیان نابجای ژن *PITX2* (به طور مثال در سمت راست) منجر به نواقص یک‌طرفه شدگی (laterality defects) می‌گردد (مثل سیتوس اینورتوس و دکستروکاردی [جابجایی قلب به سمت راست]) (به نکات بالینی صفحات بعد رجوع کنید).

لازم به ذکر است که نوروترانسمیتر سروتونین (serotonin) [5-HT] نقش حیاتی در این آبشار پیام‌رسانی (که تعیین کننده جهت بدن (laterality) می‌باشد) دارد. 5-HT در سمت چپ بدن تجمع می‌یابد. این مسئله نیز *MAD3* را فعال می‌کند و





**شکل ۵-۷.** نمای پشتی صفحه زایا که شیار اولیه و سرنوشت نهایی سلول‌های اپی‌بلاست را نشان می‌دهد. نواحی خاصی از اپی‌بلاست از نواحی مختلف گره و شیار جهت تشکیل مزودرم مهاجرت می‌کنند. به طوری که سلول‌هایی که از سری‌ترین بخش گره مهاجرت می‌کنند، نوتوکورد (n)، سلول‌هایی که از بخش خلفی گره و سری‌ترین بخش شیار مهاجرت می‌کنند، مزودرم کنار محوری (pm)، سومیتومرها و سومیت‌ها، سلول‌هایی که از قسمت میانی شیار مهاجرت می‌کنند، مزودرم بینابینی (im، دستگاه ادراری - تناسلی)، سلول‌هایی که از بخش دمی‌تر شیار مهاجرت می‌کنند، مزودرم صفحه جانبی (lpm، جدار بدن) و سلول‌هایی که از دمی‌ترین بخش شیار مهاجرت می‌کنند، مزودرم خارج رویانی (eem، کوریون) را ایجاد خواهند کرد.

شیار اولیه در انتهای دمی صفحه رویانی با تأمین کردن سلول‌های جدید تا پایان هفته چهارم، نقش مهمی را در تکوین رویان بازی می‌کند. در قسمت سری، اختصاصی شدن از لایه‌های زایا از اواسط هفته سوم ولی در قسمت دمی از پایان هفته چهارم آغاز می‌شود. بنابراین گاسترولاسیون (تشکیل لایه‌های زایا) در قسمت دمی ادامه می‌یابد در حالی که ساختارهای سری در حال تمایز هستند. این امر باعث می‌شود که چنین به صورت سری - دمی تکوین یابد.

به مزودرم صفحه جانبی سمت راست است و احتمالاً ژن‌های مؤثر مسئول شکل‌گیری سمت راست بدن را تنظیم می‌کند. اینکه چرا آبشار در سمت چپ آغاز می‌شود، هنوز معلوم نیست. ولی ممکن است دلیل آن وجود مژک‌های (cilia) موجود بر روی سلول‌های گره باشد که با زنبش خود شیب غلظتی Nodal را در سمت چپ به وجود می‌آورند و یا به دلیل ایجاد شیب پیام‌رسانی ایجاد شده توسط اتصالات شکافدار (gap junctions) و انتقال یون‌های کوچک باشد.

### ■ نقشه نهایی ایجاد شده در طی گاسترولاسیون

نواحی از اپی‌بلاست که از طریق شیار اولیه مهاجرت کرده و وارد مناطق جدید می‌شوند، دارای نقشه و سرنوشت نهایی تعیین شده هستند (شکل ۵-۷). برای مثال، سلول‌هایی که وارد منطقه سری گره می‌شوند، به نوتوکورد و صفحه پره‌کوردی تبدیل می‌شوند؛ سلول‌هایی که از لبه جانبی گره و انتهای سری شیار اولیه عبور می‌کنند، به مزودرم کنار محوری (paraxial mesoderm)، سلول‌هایی که از وسط شیار مهاجرت می‌کنند به مزودرم بینابینی (intermediate mesoderm) و سلول‌هایی که از منطقه دمی‌تر شیار عبور می‌کنند، به مزودرم صفحه جانبی (lateral plate mesoderm) تبدیل می‌شوند. سلول‌هایی که در نهایت از دمی‌ترین منطقه شیار مهاجرت می‌کنند، در مزودرم خارج رویانی [منبع دیگر این بافت، کیسه زرده بدوی (هیپوبلاست) است] شرکت می‌کنند.

### ■ رشد صفحه رویانی

صفحه رویانی در ابتدا پهن و تقریباً گرد است، ولی به تدریج طولیل شده و قسمت سری آن پهن و قسمت دمی آن باریک می‌شود (شکل ۵-۲۸). گسترش صفحه رویانی اساساً در منطقه سری صورت می‌گیرد؛ منطقه شیار اولیه کم و بیش، به همان اندازه اولیه باقی می‌ماند. رشد و طولیل شدن قسمت سری صفحه به علت مهاجرت پیوسته سلول‌ها از منطقه شیار اولیه در جهت سری به وجود می‌آید. اینواژیناسیون سلول‌های سطحی در شیار اولیه و مهاجرت بعدی آنها به سمت قدام و کناره‌ها، تا پایان هفته چهارم ادامه می‌یابد. در این مرحله، شیار اولیه دچار تغییرات تحلیل رونده‌ای می‌شود، به طوری که به سرعت کوچک شده و بزودی از بین می‌رود.



## نکات بالینی

## تراتوما نریم مرتبط با گاسترولاسیون

آغاز هفته سوم تکوین، زمانی که گاسترولاسیون شروع می شود، مرحله بسیار حساسی برای ایجاد آسیب های ترانژنی می باشد. در این زمان، سرخوش نهایی دستگاه های مختلف بدن مثل چشم ها و بیش از مغز تعیین می شود. ممکن است این جمعیت سلولی توسط عوامل ترانژن آسیب ببینند. به عنوان مثال مطالعات در مدل های حیوانی نشان می دهند که مقادیر بالای الکل در این مرحله، سلول های موجود در قدام خط میانی صفحه زایا را از بین برده و باعث نقص در خط میانی ساختارهای جمجمه ای - صورتی (craniofacial) می گردد که منجر به حالت هولوپروزنسفال (holoprosencephaly) می شود (فصل ۱۷ را ببینید). در جنین کودکائی، مغز قدامی کوچک بوده و دو بطن جانبی مغز غالباً به هم پیوسته و یک بطن منفرد را به وجود می آورند. چشم ها نیز به هم نزدیک هستند (hypotelorism). از آنجایی که این مرحله ۲ هفته پس از لقاح است، حدوداً با چهارمین هفته پس از آخرین خونریزی قاعدگی مصادف می شود، بنابراین ممکن است فرد باردار از حامله بودن خود اطلاع نداشته باشد و این تصور را داشته باشد که قاعدگی به تأخیر افتاده و به زودی شروع خواهد شد. در نتیجه ممکن است احتیاط های لازم را که در حالت طبیعی با دانستن حاملگی رعایت می شوند، رعایت نکند.

ممکن است گاسترولاسیون توسط ناهنجاری های ژنتیکی و آسیب های مواد سمی مختل شود. در دیس ژنری دمی (caudal dysgenesis) [سیرنوملیا] مزودرم به حد کافی در دمی ترین منطقه رویان تشکیل نمی شود. به علت اینکه این مزودرم در تشکیل اندام های تحتانی، دستگاه ادراری - تناسلی (مزودرم بیتائینی) و مهره های کمری و خاجی (lumbosacral vertebrae) شرکت می کند، بنابراین در ساختارهای این ناحیه، ناهنجاری دیده می شود.

افراد مبتلا، طیف متغیری از نواقص را نشان می دهند که شامل هیپوپلازی و بکس شدن اندام های تحتانی، ناهنجاری های مهره ای، عدم تشکیل کلیه ها (renal agenesis)، مقعد بدون سوراخ (imperforate anus) و ناهنجاری های ارگان های تناسلی می باشند (شکل ۵-۸۸B). این وضعیت در انسان با دیابت مادر و سایر علل

همراه است. در موش ها ناهنجاری های ژن های *WNT BRACHYURY(T)* و *ENGRAILED* فنوتیپ مشابهی را به وجود می آورد.

## تومورهای همراه با گاسترولاسیون

گاهی اوقات بقایای شیار اولیه در ناحیه خاجی - دنبالچه ای (sacrocoelal region) باقی می ماند. این مجموعه های سلولی پرتوان (pluripotent)، تکثیر پیدا کرده و تومورهای به نام تراتوم های خاجی - دنبالچه ای (sacrocoelal teratomas) را به وجود می آورند که معمولاً حاوی بافت های مشتق شده از هر سه لایه زایا هستند (شکل ۵-۹). این نوع تومورها، شایع ترین تومورها در نوزادان بوده و شیوع آنها یک مورد در هر ۳۷۰۰۰ تولد است. ممکن است این تراتوم ها از سلول های زایای بدوی (primordial germ cell [PGCs]) که در مسیر مهاجرت خود به سمت شیع گنادی منحرف شده اند، منشأ گرفته باشند (به فصل ۱ رجوع کنید).

## نقایص هنگام تولد مرتبط با یک طرفه شدگی

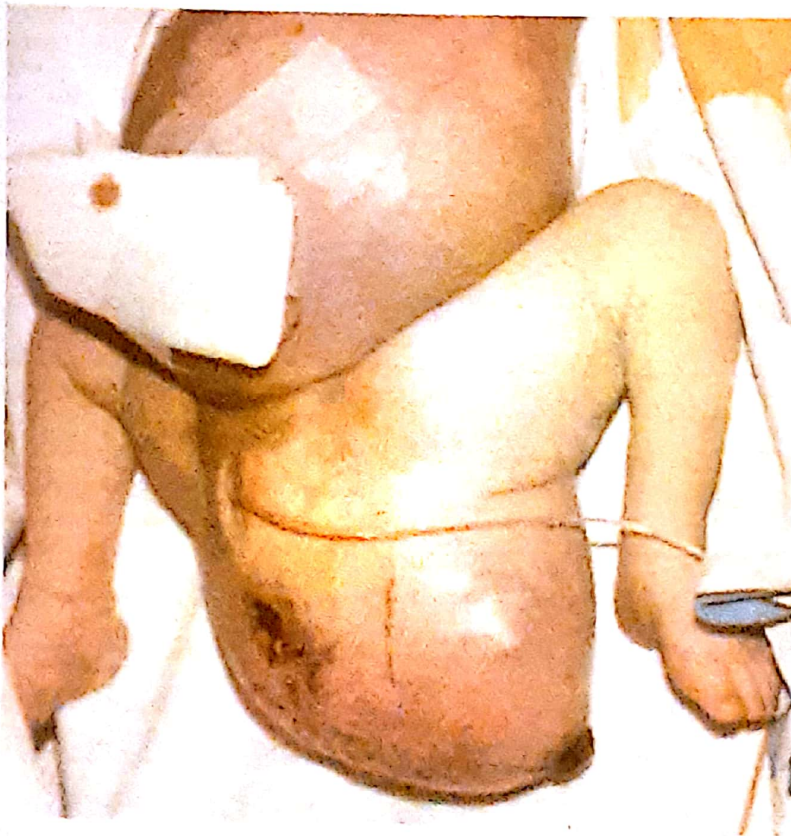
سیتوس سولیتوس (situs solitus) به معنی قرارگیری طبیعی ارگان های درونی بدن است ولی سیتوس اینورسوس (situs inversus) حالتی است که در آن موقعیت همه ارگان های بدن به صورت عکس و آینه ای قرار گرفته است. باید دقت کرد که در آرایش ارگان های درونی، تقارن وجود ندارد و اگر جایگاه یک یا بیش از یک ارگان به طور غیرطبیعی معکوس شود و یا حالت ایزومری بودن (isomerism) [یعنی هر دو دهلیز قلب در یک سمت باشد] یا وارونگی (inversion) [یعنی جایگاه هر دو بطن در قلب معکوس شود] پیش بیاید، در حقیقت اختلالی به نام سیتوس آمبیگوس (situs ambiguous) یا هتروتاکی (heterotaxy) ایجاد می گردد. در این افراد به دلیل عدم ایجاد صحیح محور چپ - راست (L-R axis)، نقایص سمت گزینی (laterality defects) ایجاد شده است. بیماران مبتلا به این وضعیت، سیتوس اینورسوس را کامل نمی کنند اما به نظر می رسد به طور غالب دو سمت گزینی راست (right-sided bilaterality) یا دو سمت گزینی چپ به وجود آمده است. در این وضعیت طحال تعیین کننده می باشد به طوری که



**شکل ۸-۵ A, B.** دو مثال از سیرنوملیا (دیس ژنری دمی). فقدان مزودرم در ناحیه کمری - خاجی منجر به اتصال جوانه‌های اندام‌ها و سایر تقایص شده است.



**شکل ۹-۵.** تراتوم خاجی - دنبالچه‌ای که حاصل بجا ماندن شیار اولیه است. ممکن است این تومورها بدخیم شوند و در جنین‌های مؤنث شایع‌تر هستند.





کروموزوم X قرار دارد) باعث ایجاد هتروتاکسی وابسته به کروموزوم (X-linked heterotaxy) می شود. این افراد انواعی از ناهنجاری های مادرزادی دارند که شامل نقایص لوله عصبی، ناهنجاری های اندام ها و امفالوسل می باشد. البته اکثر این افراد ناهنجاری های شدید قلبی نیز دارند. ارتباط بین سمت گزینی و نقایص خط وسط بدن (نقایص لوله عصبی، شکاف کام و غیره) نشان می دهد که مسیرهای پیام رسانی ایجاد کننده محورهای A-P و L-R می بایست منجر به قرارگیری صحیح موقعیت ارگان های بدن و سایر ساختارها شوند.

**نوروترانسمیتر سروتونین (5-HT)** یک مولکول پیام مهم برای ایجاد سمت گزینی است و مطالعات بر روی حیوانات نشان می دهند که پیام رسانی 5-HT منجر به ایجاد حالت سیتوس اینورسوس، هتروتاکسی، دکستروکاردی و طیف وسیعی از نقایص قلبی (فصل ۱۳ را ببینید) می شود. مطالعات اپیدمیولوژی نشان می دهند که کودکان متولد شده از مادرانی که داروهای ضد افسردگی (antidepressants) متعلق به کلاس داروهای موسوم به مهار کننده های جذب دوباره سروتونین انتخابی (selective serotonin reuptake inhibitors: SSRIs) مثل پروزاک (Prozac)، پاکسیل (Paxil)، زولوفت (Zoloft)، لکسapro (Lexapro)، سلکسا (Celexa) و غیره مصرف کرده اند از خطر بیشتری در ابتلا به انواع بسیار مختلفی از ناهنجاری های قلبی و سایر نقایص مادرزادی چندگانه برخوردار هستند. این مسئله، سند دیگری برای روشن کردن اهمیت سروتونین (5-HT) در ایجاد سمت گزینی می باشد.

عارضه چندطحالی (polyplenia) نشانگر دو سمت گزینی چپ و عارضه عدم وجود طحال (asplenia) یا طحال هیپوپلاستیک نشانگر دو سمت گزینی راست است. افراد مبتلا به سیتوس اینورسوس شانس بالایی برای داشتن سایر ناهنجاری های مادرزادی ندارند (هر چند که خطر بروز نقایص قلبی در آنها اندکی بالاتر است)، اما در فرزندان آنها خطر وجود نقایص سمت گزینی و حتی خطر وجود مشکلات قلبی شدید بسیار بالا است. همچنین حدود ۲۰ درصد از بیماران دارای سیتوس اینورسوس کامل، به دلیل مژک های غیرطبیعی (سندرم کارتاژنر [kartagener syndrome]) به برونشکتازی (bronchiectasis) و سینوزیت مزمن (chronic sinusitis) مبتلا می شوند. به طور قابل توجهی مژک ها به طور طبیعی در سطح شکمی گره اولیه وجود دارند و ممکن است در سازماندهی چپ - راست (L-R patterning) دخالت داشته باشند.

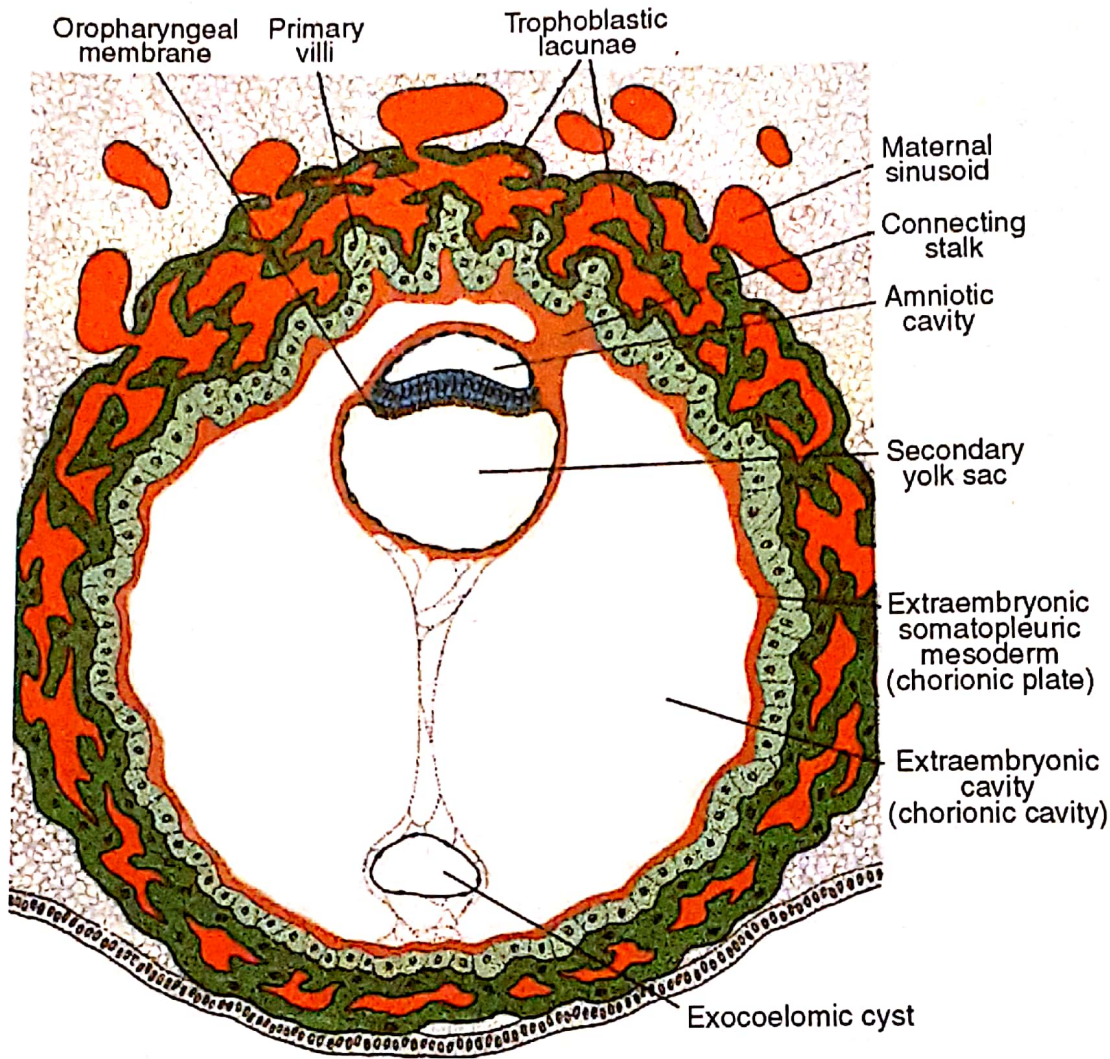
در مقابل، بیماران مبتلا به سیتوس آمبیگوس (هتروتاکسی)، شانس بالایی برای نقایص هنگام تولد دارند. این نقایص شامل انواعی از اختلالات خط وسط بدن مثل نقایص لوله عصبی، شکاف کام، آترزی مقعدی (anal atresia) و غیره می باشد. علاوه بر آن ۹۰ درصد از این افراد مجموعه ای از نواقص قلبی مادرزادی خواهند داشت. قلب در مقایسه با اکثر ارگان ها، سمت گزینی بیشتری دارد و ممکن است این حالت توجیه کننده آسیب پذیری زیاد آن در صورت نقص در مسیر پیام رسانی L-R باشد. جهش در عامل رونویسی zinc finger که ZIC3 نام دارد (این ژن بر روی

## تکامل بیشتر تروفوبلاست

تا انتهای هفته سوم، سلول های مزودرم مرکز پرز، شروع به تمایز به سلول های خونی و عروق خونی کوچک کرده و دستگاه مویرگی پرزی را می سازند (شکل ۱۱-۵). به این پرزها پرز ثالثیه (tertiary villus) یا پرز جفتی نهایی (definitive placental villus) گفته می شود. مویرگ های درون پرزهای ثالثیه با مویرگ های در حال تکوین مزودرم صفحه کوریونی و ساقه اتصال دهنده تماس برقرار می کنند (شکل های ۱۲-۵ و ۱۳-۵). این عروق با دستگاه گردش خون داخل رویانی تماس برقرار کرده و جفت را به رویان متصل می سازند. در نتیجه وقتی

در آغاز هفته سوم ویژگی اصلی تروفوبلاست وجود پرزهای اولیه (primary villi) - متشکل از یک هسته سیتوتروفوبلاستی پوشیده شده توسط یک لایه سین سیشیوم است (شکل های ۱۰-۵ و ۱۱-۵). با تکوین بیشتر، سلول های مزودرمی به هسته پرزهای اولیه نفوذ کرده و به سمت دسیدوا (decidua) رشد می کنند. این ساختار تازه تشکیل شده را پرز ثانویه (secondary villus) می نامند (شکل ۱۱-۵).





**شکل ۵-۱۰.** محل لانه‌گزینی در روز ۱۳ که پرزهای اولیه پوسته تروفوبلاستی را نشان می‌دهد. در این زمان مزودرم صفحه کوریونی در حال شروع به تهاجم به مرکز پرزها است.

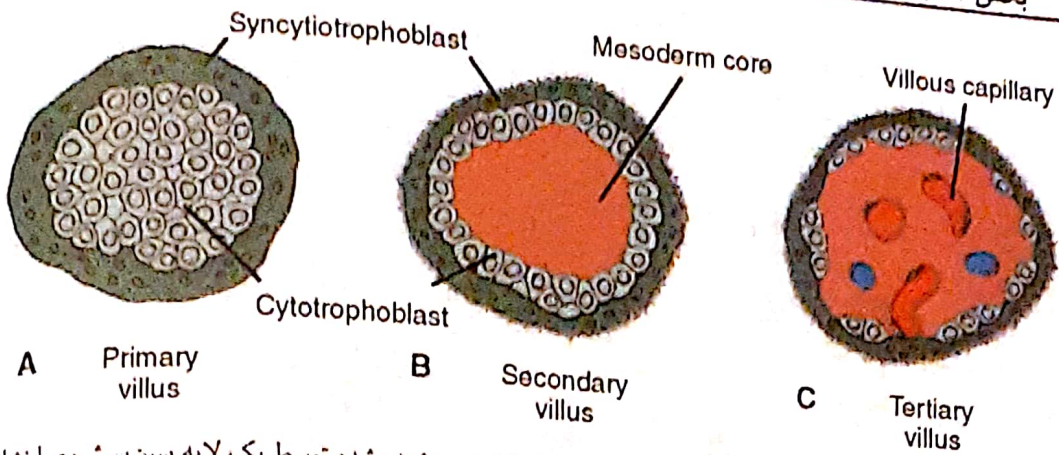
مادری می‌چسباند (شکل ۵-۱۲). پرزهایی که از صفحه کوریونی (chorionic plate) به سمت دسیدوای پایه‌ای (decidua basalis) [صفحه دسیدوایی (decidua basalis)] قسمتی از اندومتر که در آنجا جفت تشکیل خواهد شد؛ فصل ۸ را ببینید]، گسترش یافته‌اند تبدیل به پرزهای پایه‌ای یا لنگری (stem or anchoring villi) می‌شوند ولی پرزهایی که از طرفین پرزهای پایه‌ای بیرون زده‌اند، پرزهای آزاد یا انتهایی (free or terminal villi) هستند و از طریق آنها تبادل مواد غذایی و سایر مواد صورت خواهد گرفت.

در همین زمان حفره کوریونی بزرگ‌تر می‌شود و تا روز نوزدهم یا بیستم، رویان به وسیله ساقه اتصال دهنده باریک به

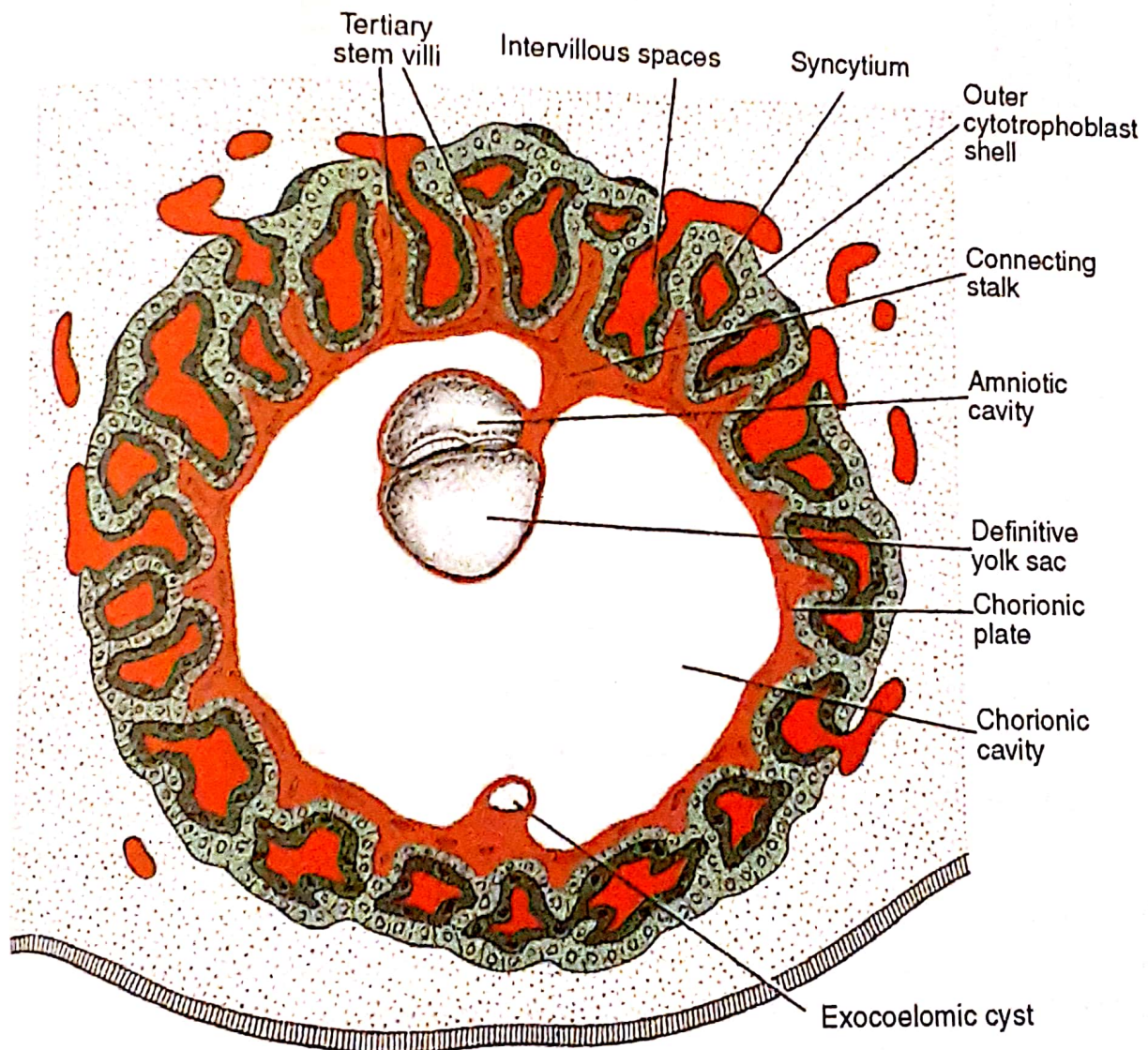
در هفته چهارم تکوین، قلب شروع به تپش می‌کند، دستگاه پرزی آماده است تا به طور مناسب مواد غذایی ضروری و اکسیژن را در اختیار رویان قرار دهد.

در همین حال، سلول‌های سیتوتروفوبلاستی درون پرزها، به طور پیش‌رونده به درون سین‌سیشیوم پوشاننده نفوذ می‌کنند تا به اندومتر مادری برسند. سپس این سلول‌ها با گستره‌های مشابهی از ریشه‌های پرزی (villous stems) مجاور تماس برقرار کرده و یک پوسته سیتوتروفوبلاستی خارجی (outer cytotrophoblast shell) را می‌سازند (شکل‌های ۵-۱۲ و ۵-۱۳). این پوسته، به تدریج تمام تروفوبلاست را احاطه کرده و به طور محکم کیسه کوریونی را به بافت اندومتر



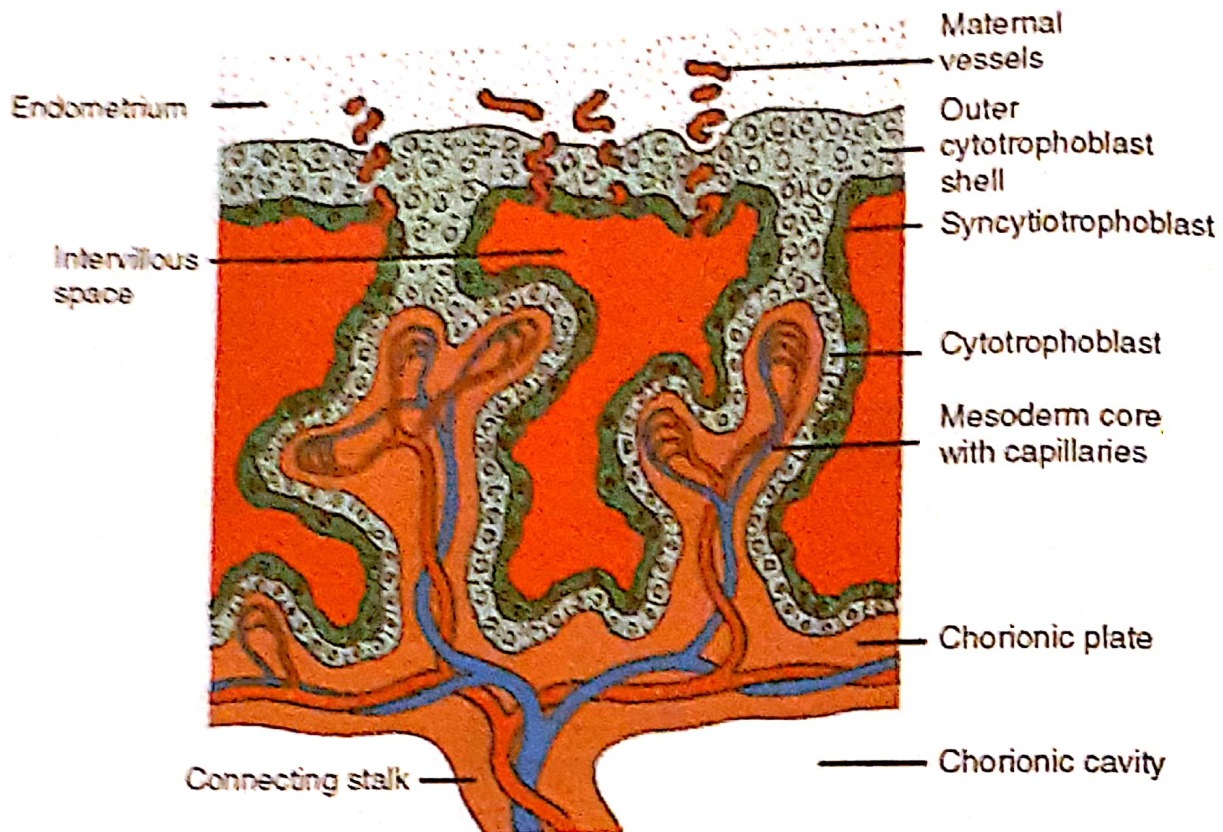


**شکل ۵-۱۱.** تکامل پرز. A. مقطع عرضی یک پرز اولیه که هسته سیتوتروفوبلاستی پوشیده شده توسط یک لایه سین سیشیوم را نشان می‌دهد. B. مقطع عرضی یک پرز ثانویه با یک هسته مزودرمی که توسط یک لایه واحد از سلول‌های سیتوتروفوبلاست پوشیده شده است. این سلول‌ها نیز به نوبه خود توسط سین سیشیوم پوشیده شده‌اند. C. مزودرم پرزها که در آن تعدادی از مویرگ‌ها و وریدچه‌ها (ونول‌ها) دیده می‌شوند.



**شکل ۵-۱۲.** رویان پیش‌سومیتی و تروفوبلاست‌ها در انتهای هفته سوم. پرزهای ریشه‌ای ثالیه و ثانویه به تروفوبلاست نمای شعاعی می‌دهند. فضاهای بین پرزی که در تروفوبلاست دیده می‌شوند، با سین سیشیوم پوشیده شده‌اند. سلول‌های سیتوتروفوبلاستیک، تروفوبلاست را به طور کامل احاطه کرده‌اند و در تماس مستقیم با اندومتر هستند. رویان توسط ساقه اتصال دهنده در حفره کوریونی معلق شده است.





**شکل ۵-۱۳.** مقطع طولی یک پرز در انتهای هفته چهارم تکوین. عروق مادری پوسته سیتوتروفوبلاستی را سوراخ می‌کنند تا وارد فضای بین پرزی (که پرزها را احاطه کرده است) شوند. مویرگ‌های درون پرز با عروق موجود در صفحه کوریونی و عروق موجود در ساقه اتصال دهنده که به نوبه خود با عروق داخل رویانی ارتباط دارند، در تماس می‌یابند.

برسند این سلول‌ها با سلول‌های اندودرم اندغام شده و صفحه نوتوکوردی را به وجود می‌آورند (شکل ۵-۳). با تکوین بیشتر، این صفحه از اندودرم جدا شده و یک طناب توپر به نام نوتوکورد را می‌سازد. این ساختار، محور خط وسط را که به عنوان پایه‌ای برای اسکلت محوری عمل می‌کند، می‌سازد (شکل ۵-۳). انتهاهای سری و دمی رویان یش از تشکیل شیار بدوی، شکل می‌گیرند. بنابراین سلول‌های موجود در هیپوبلاست (اندودرم) در حاشیه سری صفحه رویانی، اندودرم احشایی قدامی (AVE) را می‌سازند. این اندودرم‌زن‌های سازنده سر (*OTX2*, *LIM1* و *HESX1*) و عامل ترشح شده *cerbrus* (یا بیان می‌کند پس *NODAL* که عضوی از ژن‌های خانواده *TGF-β* می‌باشد، فعال شده و یکپارچگی گره و شیار را ایجاد و حفظ می‌کند. *BMP4* در حضور *FGF*، مزودرم را در طی گاسترولاسیون در جهت شکمی حرکت داده و در نتیجه، مزودرم بینایی و مزودرم صفحه جانبی ساخته می‌شود. *Chordin*, *noggin* و *folistatin*، آنتاگونیست فعالیت

پوسته تروفوبلاستی متصل می‌شود (شکل ۵-۱۲). ساقه اتصال دهنده بعداً به بند ناف (umbilical cord) تبدیل خواهد شد و اتصال بین جفت و رویان را برقرار خواهد ساخت.

### خلاصه

شاخص‌ترین رویداد هفته سوم، گاسترولاسیون است که با ظاهر شدن شیار اولیه آغاز می‌شود. در انتهای شیار اولیه گره اولیه وجود دارد. در منطقه گره و شیار، سلول‌های اپی‌بلاست به درون حرکت می‌کنند (اینواژیناسیون) تا لایه‌های سلولی جدید (اندودرم و مزودرم) را به وجود آورند. سلول‌هایی که از طریق شیار مهاجرت نکرده و در اپی‌بلاست باقی می‌مانند، اکتودرم را خواهند ساخت. در نتیجه اپی‌بلاست به سه لایه زایای رویان تبدیل می‌گردد: اکتودرم، مزودرم و اندودرم. این لایه‌ها تمام بافت‌ها و ارگان‌ها را خواهند ساخت (شکل‌های ۵-۲ و ۵-۳). سلول‌های پیش‌نوتوکوردی به درون حفره اولیه اینواژینه شده و به سمت حلق حرکت می‌کنند تا به صفحه پره‌کوردی



صورت می گیرد.

در همین زمان، تروفوبلاست به سرعت پیشرفت می کند. پرزهای اولیه هسته مزانشیمی پیدا کرده و در درون آنها مویرگ های کوچکی به وجود خواهند آمد (شکل ۱۲-۵). وقتی این مویرگ های پرزی با مویرگ های صفحه کوریونی و ساقه اتصال دهنده تماس برقرار کنند، دستگاه پرزی مواد غذایی و اکسیژن رویان را تأمین خواهد کرد (شکل ۱۳-۵).

### پرسش ها

۱. یک زن ۲۲ ساله، مقدار زیادی الکل در یک مهمانی نوشید و هوشیاری خود را از دست داد؛ ۳ هفته بعد او دومین دوره قاعدگی خود را بدون خونریزی گذارند. آزمایش حاملگی او مثبت بود. آیا او باید نگران اثرات مصرف بیش از حد الکل بر روی کودک خود باشد یا نه؟
۲. در بررسی سونوگرافی، یک توده بزرگ نزدیک به ناحیه خاجی یک جنین مؤنث ۲۸ هفته دیده شد. منشأ جنین توده ای چه چیزی می تواند باشد و حاوی چه نوع بافتی است؟
۳. در بررسی سونوگرافی، نشان داده شد که جنین دارای مناطق صورتی و سینه ای به خوبی تکامل یافته است، ولی ساختارهای دمی او غیرطبیعی هستند. کلیه ها وجود ندارند، مهره های کمری و خاجی دیده نمی شوند و اندام های تحتانی به هم چسبیده اند. چه روندی می تواند در ایجاد چنین نواقصی نقش داشته باشد؟
۴. کودکی چندین طحال داشته و قلب در موقعیت غیرطبیعی قرار دارد. چگونه این دو ناهنجاری از نظر تکاملی به هم مرتبط بوده و در چه زمانی آغاز شده اند؟ آیا باید نگران سایر نواقص نیز بود؟ چه ژن هایی ممکن است علت این اتفاق بوده و در چه زمانی از امبریوژنیزس، این روند آغاز شده است؟
۵. تصور کنید که یک زن جوان به کلینیک شما مراجعه کرده و اظهار می کند افسرده است و مسایل زندگی او خوب پیش نمی رود و تلاش هایش برای تشکیل یک خانواده با شکست مواجه می شوند. او اظهار می کند که یکی از دوستانش از ضد افسردگی SSRI استفاده می کند، بنابراین تمایل دارد که او نیز از این قرص ها بخورد. شما چگونه به او پاسخ می دهید.

BMP4 بوده و مزودرم را در جهت پشتی حرکت می دهند تا نوتوکورد و سمیتومرها در منطقه سر به وجود آیند. تشکیل جنین ساختارهایی در مناطق دمی تر، به وسیله ژن *BRACHYURY(T)* تنظیم می گردد (شکل ۴۸-۵). یک طرفه شدگی (غیر قرینگی چپ - راست) به وسیله آبشاری از ژن ها تنظیم می شود؛ در ابتدا *FGF8* که توسط سلول های گره و شیار ترشح می شود، بیان *NODAL* و *LEFTY1* را در سمت چپ القاء می کند. این ژن ها، نیز با سن تنظیم افزایشی عامل رونویسی *PITX2* می شوند. این عامل رونویسی مسئول ایجاد ساختارهای سمت چپ می باشد (شکل ۶-۵). نوروترانسمیتر *سروتونین (5-HT)* نیز در ایجاد یک طرفه شدگی توسط محدود شدن بیان *NODAL* به سمت چپ، نقش دارد. به قرار گرفتن طبیعی ارگان ها در موقعیت چپ - راست، *سیتوس سولیتوس (situs solitus)* و به وضعیت کاملاً برعکس این حالت طبیعی، *سینوس اینورسوس (situs inversus)* گفته می شود. قرار گرفتن غیرطبیعی یک یا چند ارگان، *سیتوس آمبیگوس (situs ambiguous)* یا *هتروتاکسی (heterotaxy)* نام دارد. افراد مبتلا به *سیتوس اینورسوس* شانس کمتری در ابتلا به نقایص هنگام تولد دارند ولی کودکان آنها با خطر بیشتری در ابتلا به نواقصی مانند نواقص قلبی مواجه هستند. در مقابل بیماران مبتلا به *هتروتاکسی*، شانس بیشتری برای سایر ناهنجاری های مادرزادی دارند و تقریباً همه آنها دچار برخی انواع ناهنجاری قلبی هستند. اختلال در سطح طبیعی *5-HT* یا بیان غیرطبیعی ژن ها در مسیر پیام رسانی یک طرفه شدگی (مثل *PITX2*) منجر به نقایص یک طرفه شدگی مثل *دکستروکاردی*، *سیتوس اینورسوس* و ناهنجاری های قلبی می شود. جهش در عامل رونویسی *zing finger (ZIC3)* باعث *هتروتاکسی مرتبط با کروموزوم X (X-linked heterotaxy)* به همراه ناهنجاری های قلبی شدید و سایر نقایص می شود.

سلول های اپی بلاست در حال حرکت از گره و شیار، با توجه به موقعیت خود به انواع خاصی از مزودرم یا اندودرم تبدیل خواهند شد. بنابراین، این امکان وجود دارد که با نشان دادن این الگو، نقشه نهایی اپی بلاست را طراحی کرد (شکل ۷-۵).

تا انتهای هفته سوم، سه لایه زایای پایه ای اکتودرم، مزودرم و اندودرم در منطقه سری ایجاد می شوند. این روند تا پایان هفته چهارم برای تشکیل این لایه های زایا در مناطق دمی تر رویان ادامه می یابد. تمایز بافتی و ارگانی شروع شده و در جهت سری - دمی، همزمان با ادامه یافتن گاسترولاسیون،



دوره رویانی (embryonic period) یا دوره اندام‌زایی (organogenesis) هفته‌های سوم تا هشتم تکوین بوده و زمانی است که هر یک از سه لایه زایای اکتودرم، مزودرم و اندودرم به تعدادی از بافت‌ها و ارگان‌های خاص تبدیل شده‌اند. با پایان دوره رویانی دستگاه‌های ارگانی اصلی تشکیل می‌شوند و ویژگی‌های اصلی شکل خارجی بدن تا پایان ماه دوم قابل تشخیص می‌گردد.

### ■ مشتقات لایه زایای اکتودرم

در شروع هفته سوم تکوین، لایه زایای اکتودرمی به شکل یک صفحه است که ناحیه سری (cephalic) آن پهن‌تر از ناحیه دمی (caudal) است (شکل ۱-۶). ظاهر شدن نوتوکورد و مزودرم پره‌کوردال (Prechordal mesoderm) منجر به ضخیم‌شدن اکتودرم رویی می‌شود و صفحه عصبی (neural plate) را می‌سازد (شکل ۲A, B-۶). سلول‌های این صفحه، اکتودرم عصبی (neuroectoderm) را می‌سازند و القای آنها اولین اتفاق در روند نورولاسیون (neurulation) است.

### تنظیم مولکول القای عصبی

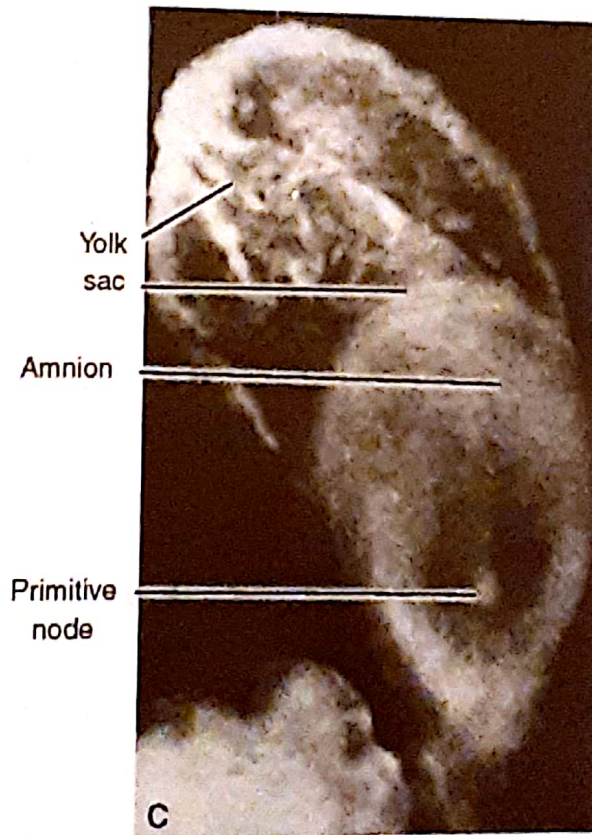
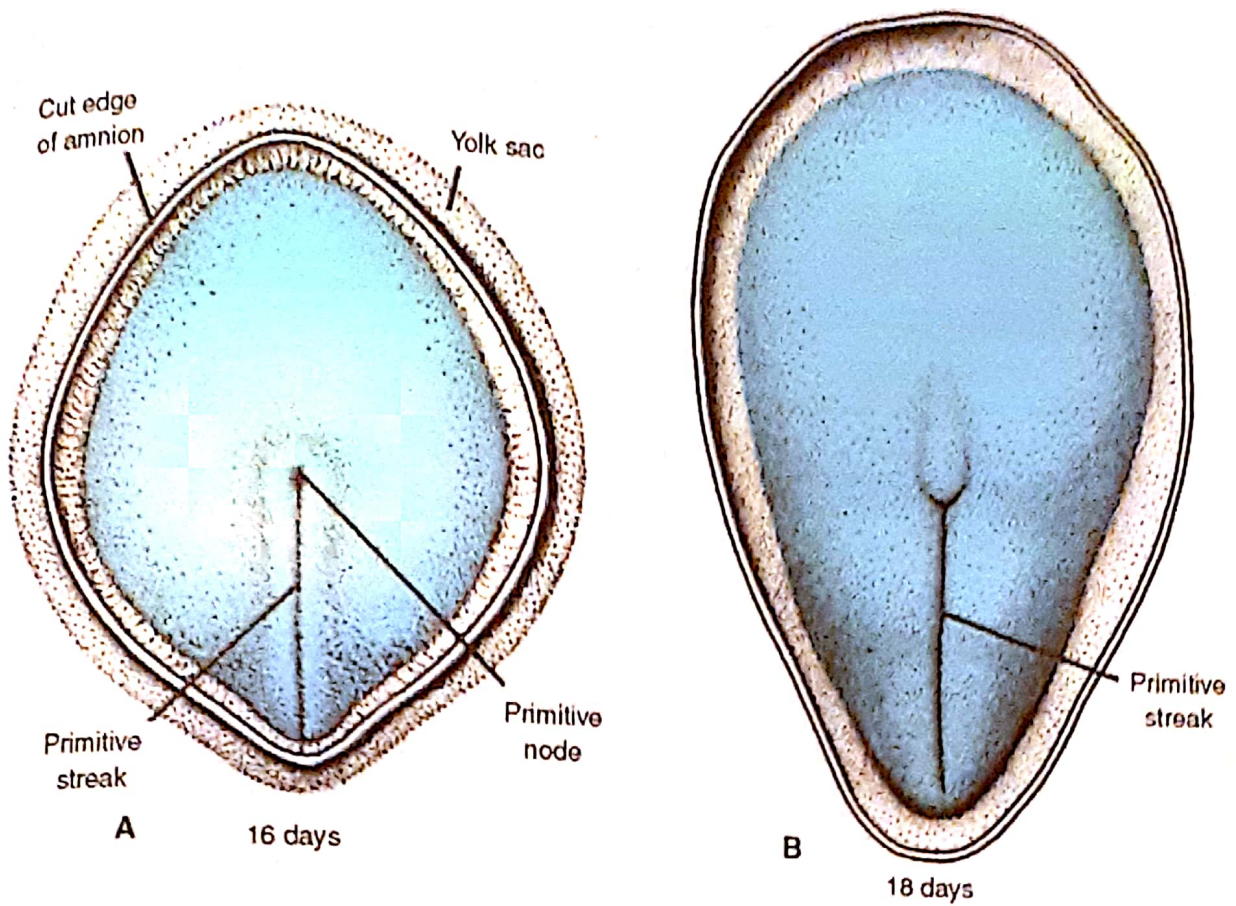
پیام‌رسانی تنظیم افزایشی عامل رشد فیبروبلاست (FGF) همراه با مهار فعالیت پروتئین شکل دهنده استخوان ۴ (BMP4) (یکی از اعضای خانواده عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا  $[TGF-\beta]$  که مسئول شکمی‌سازی [ventralization] اکتودرم و مزودرم است) باعث القای صفحه عصبی می‌شود. احتمالاً پیام‌رسانی FGF یک مسیر عصبی را با مکانیسمی ناشناخته پیش می‌برد به طوری که رونویسی BMP

را مهار می‌کند و باعث تنظیم افزایشی بیان *CHORDIN* و *NOGGIN* می‌شود (این دو فعالیت BMP را مهار می‌کنند). در حضور BMP4 که به مزودرم و اکتودرم رویان در حال گاسترولاسیون نفوذ می‌کند، اکتودرم به اپی‌درم و مزودرم به بخش‌های بینابینی و صفحه جانبی تبدیل می‌شود. اگر BMP وجود نداشته باشد یا غیرفعال باشد، اکتودرم به صورت حالت از پیش تعیین شده (default state) به بافت عصبی تبدیل می‌شود. ترشح سه مولکول دیگر *chordin*، *noggin* و *folliculin* این پروتئین (BMP) را غیرفعال می‌کند. این سه پروتئین در سازمان دهنده (organizer) (گره اولیه)، نوتوکورد و مزودرم پره‌کوردال حضور دارند. این پروتئین‌ها با مهار BMP، اکتودرم را به بافت عصبی و همچنین مزودرم را به نوتوکورد و مزودرم کنار محوری (paraxial) تبدیل می‌کنند [مزودرم را پشتی می‌کنند (dorsalizes mesoderm)]. با این حال، این القاء‌کننده‌های عصبی فقط بافت‌های مغز قدامی و مغز میانی را القاء می‌کنند. القای ساختارهای دمی صفحه عصبی (مغز خلفی و نخاع) به دو پروتئین ترشچی *WNT3a* و *FGF* بستگی دارد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد اسید رتینوئیک (retinoic acid [RA]) در سازمان‌دهی محور سری - دمی نقش دارد. زیرا می‌تواند با تنظیم بیان ژن‌های هومئوباکس باعث تقدم قطعات سری بر دمی شود.

### نورولاسیون

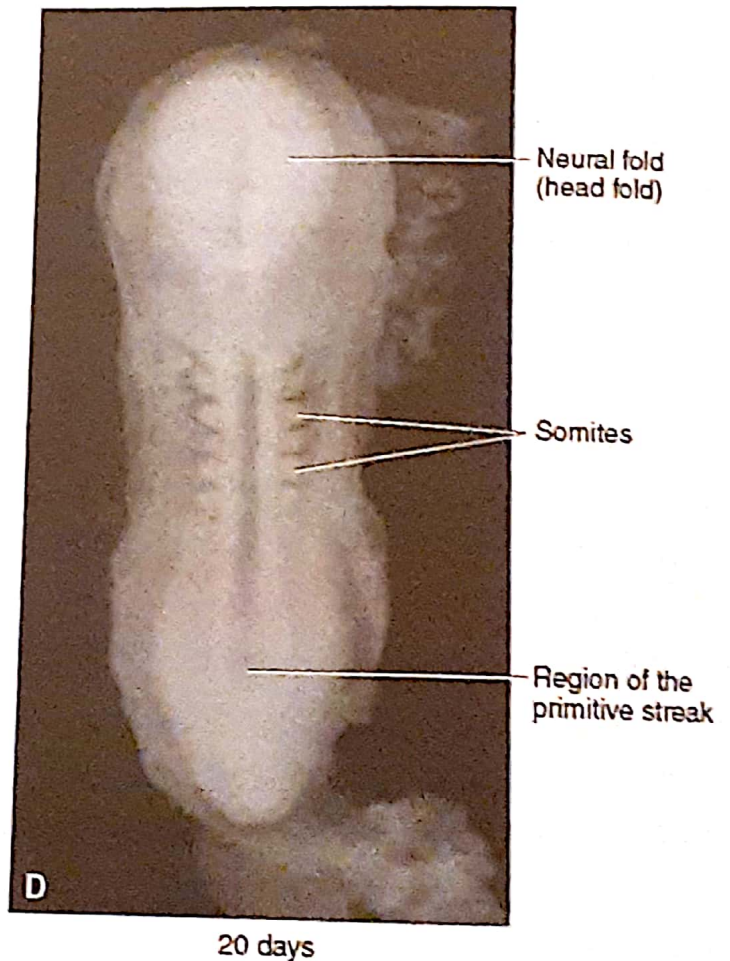
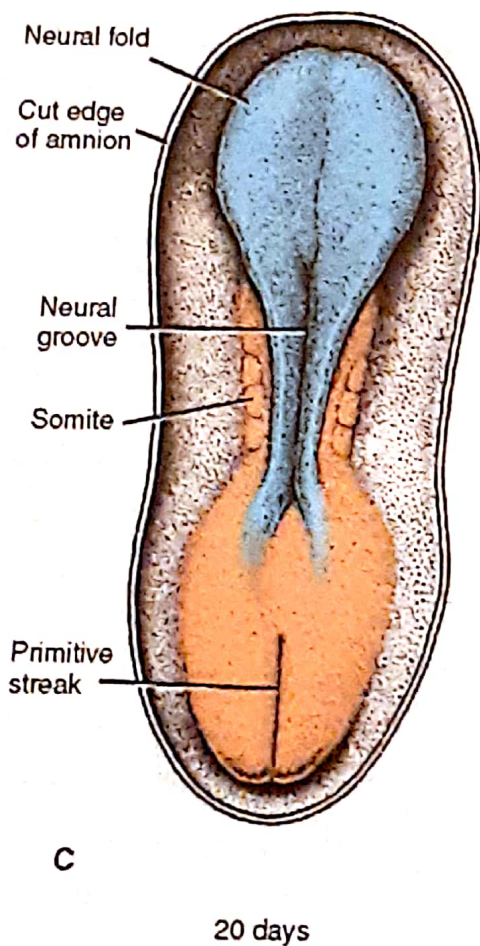
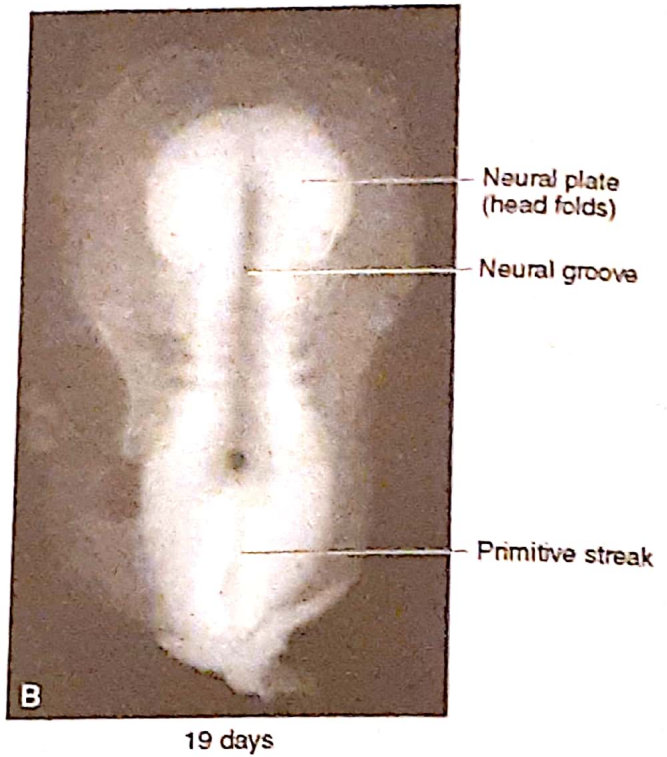
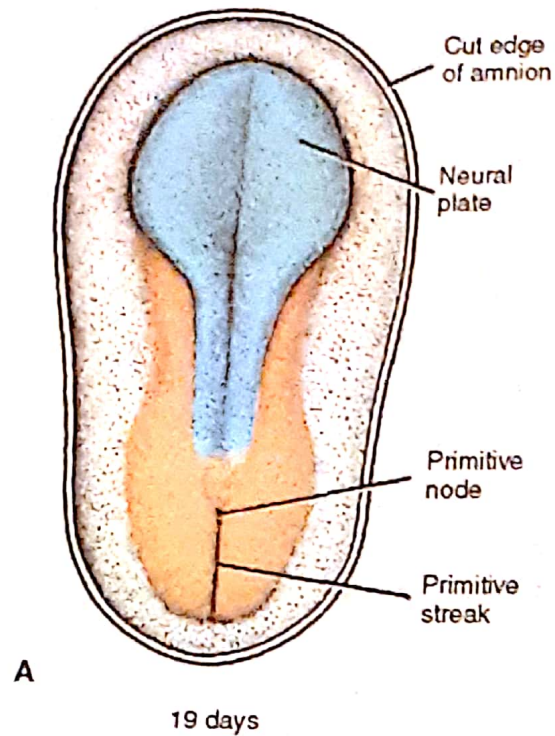
نورولاسیون (neurulation) روندی است که در طی آن صفحه عصبی، لوله عصبی را به وجود می‌آورد. یکی از وقایع کلیدی در این روند، طویل شدن صفحه عصبی و محور بدن در طی پدیده گسترش همگرا (convergent extension)





**شکل ۱-۸۶.** نمای پشتی (دورسال) رویان پیش‌سومیتی ۱۶ روزه. شیار اولیه و گره اولیه قابل مشاهده هستند. B. نمای پشتی رویان پیش‌سومیتی ۱۸ روزه. رویان گلابی‌شکل بوده و ناحیه سری آن پهن‌تر از انتهای دمی آن است. C. نمای پشتی رویان ۱۸ روزه انسان. به گره اولیه توجه کنید که نوتوکورد از آن به سمت جلو کشیده شده است. کیسه زرده ظاهری خالدار دارد. طول رویان ۱/۲۵ میلی‌متر و بیشترین پهنای آن ۰/۶۸ میلی‌متر است.





**شکل ۲-۶.۸.** نمای پشتی رویان پیش‌سومیتی در حدود روز ۱۹. آمنیون برداشته شده و صفحه عصبی واضحاً قابل مشاهده است. B. نمای پشتی رویان انسان در روز ۱۹. C. نمای پشتی رویان تقریباً در روز ۲۰ که سومیت‌ها و شکل‌گیری ناودان (شیار) عصبی و چین‌های عصبی را نشان می‌دهد. D. نمای پشتی رویان انسان در روز ۲۰.



از بسته شدن لوله عصبی، چین‌های عصبی را ترک کرده و از طریق یکی از این دو مسیر زیر مهاجرت می‌کنند: (۱) مسیر پشتی (دورسال) از طریق درم، جایی که آنها از طریق سوراخ‌هایی در تیغه پایه (basal lamina) وارد اکتودرم می‌شوند تا ملانوسیت‌های (melanocytes) پوست و فولیکول‌های مو را بسازند و (۲) مسیر شکمی (ونترال) از طریق نیمه قدامی هر سومیت تا به گانگلیون‌های حسی، نورون‌های سمپاتیک و انتریک (روده‌ای)، سلول‌های شوان و سلول‌های مدولای آدرنال (مرکز فوق کلیه) تبدیل شوند (شکل ۵-۶). سلول‌های ستیغ عصبی همچنین چین‌های عصبی سری را ایجاد کرده و از آن مهاجرت می‌نمایند به طوری که لوله عصبی را قبل از بسته شدن این ناحیه ترک می‌کنند (شکل ۶-۶). این سلول‌ها در ایجاد کردن اسکلت جمجمه‌ای - صورتی (craniofacial skeleton) و نورون‌های گانگلیون‌های مغزی، سلول‌های گلیال، ملانوسیت‌ها و سایر انواع سلولی نیز شرکت می‌کنند (جدول ۱-۶). سلول‌های ستیغ عصبی بسیار مهم هستند و از آنجایی که در تشکیل برخی از ارگان‌ها و بافت‌ها شرکت می‌کنند، به آن چهارمین لایه زایا نیز گفته می‌شود. در طی تکامل (evolution) این سلول‌ها در مراحل اولیه تکوین مهره‌داران ظاهر شدند و خصوصیات خاصی را که آنها را متفاوت از سایر جانداران می‌کرد، در این موجودات به وجود آوردند.

### تنظیم مولکولی القای ستیغ عصبی

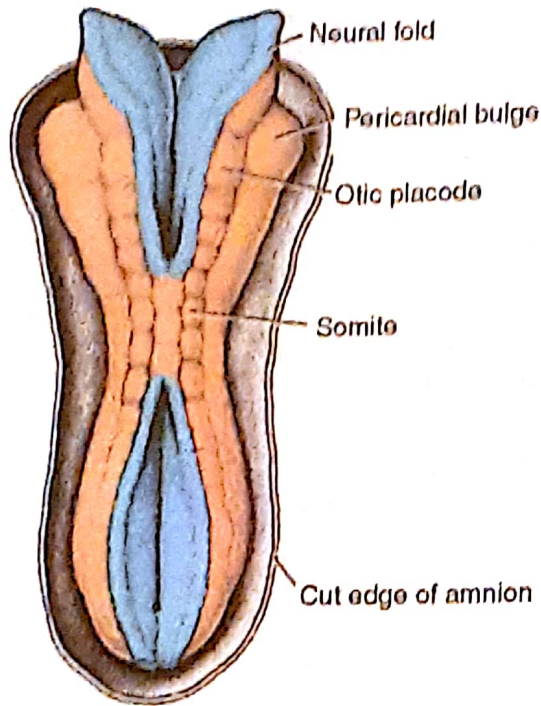
القای سلول‌های ستیغ عصبی نیازمند برهم‌کنش در کناره و لبه اتصال (junctional border) صفحه عصبی و اکتودرم سطحی (اپیدرم) است (شکل ۵A-۶). غلظت‌های متوسط BMPها در این مرز دیده می‌شوند که قابل قیاس با سلول‌های صفحه عصبی که در معرض سطوح بسیار پایین BMPها و سلول‌های اکتودرم سطحی که در معرض سطوح بسیار بالای BMPها هستند، می‌باشند. پروتئین‌های noggin و chordin با مهار کردن BMP، این غلظت‌ها را تنظیم می‌کنند. غلظت‌های متوسط BMPها به همراه پروتئین‌های FGF و WNT، باعث القای PAX3 و سایر عوامل رونویسی که کناره و لبه صفحه عصبی را اختصاصی می‌کنند، می‌گردد (شکل ۵A-۶). در عوض این عوامل رونویسی نیز به نوبه خود موجب القای موج ثانویه عوامل رونویسی از جمله SNAIL و FOXD3 (که سلول‌ها را به صورت سلول‌های ستیغ عصبی اختصاصی

می‌باشد. اتفاقی که در این پدیده رخ می‌دهد این است که سلول‌ها در صفحات اکتودرم و مزودرم از کناره‌ها به سمت داخل (lateral to medial) حرکت می‌کنند. این روند توسط پیام‌رسانی از طریق مسیر قطبیت سلولی مسطح (planar cell polarity pathway) تنظیم می‌شود (به فصل ۱ رجوع کنید) و برای تکوین لوله عصبی ضروری می‌باشد. با طولی شدن صفحه عصبی، لبه‌های طرفی آن برجسته‌تر می‌شوند تا چین‌های عصبی (neural folds) را بسازند. ناحیه میانی نیز فرو می‌رود تا شیار عصبی (neural groove) را بسازد (شکل ۲-۶). به تدریج چین‌های عصبی در خط وسط به هم رسیده و به یکدیگر ملحق می‌شوند (شکل ۲A,B-۶). ادغام شدن چین‌ها در ناحیه گردنی (سومیت پنجم) شروع شده و به سمت سری و دمی پیش می‌رود (شکل ۲C,D-۶). در نتیجه، لوله عصبی (neural tube) شکل می‌گیرد. تا زمان ادغام کامل چین‌ها با هم، انتهاهای سری و دمی لوله عصبی به ترتیب از طریق سوراخ‌های عصبی (neuropore) قدامی (سری) و خلفی (دمی) با حفره آمیوتیک در ارتباط هستند (شکل‌های ۲C,D-۶ و ۲A-۶). بسته شدن سوراخ عصبی سری تقریباً در روز ۲۵ (مرحله ۱۸ تا ۲۰ سومیتی) اتفاق می‌افتد، در حالی که سوراخ عصبی خلفی در روز ۲۸ (مرحله ۲۵ سومیتی) بسته می‌شود (شکل ۲B-۶). با این کار نورولاسیون کامل شده و دستگاه عصبی مرکزی به یک ساختار لوله‌ای بسته با یک بخش دمی باریک (نخاع) و یک بخش سری پهن‌تر که دارای اتساعاتی است (وزیکل‌های مغز) تبدیل می‌شود (فصل ۱۸ را ببینید).

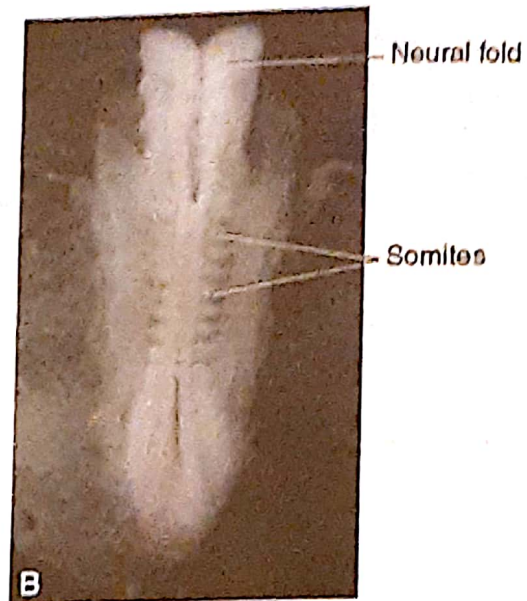
### سلول‌های ستیغ عصبی

همزمان با برجسته شدن چین‌های عصبی و ادغام شدن آنها با هم، سلول‌های لبه یا ستیغ طرفی (lateral border or crest) اکتودرم عصبی شروع به جدا شدن از سلول‌های همسایه خود می‌کنند. این جمعیت سلولی که ستیغ عصبی (neural crest) نام دارد (شکل‌های ۵-۶ و ۶-۶)، دچار تغییر از اپی‌تلیوم به مزانشیم (epithelial-to-mesenchymal transition) می‌شوند؛ به طوری که این سلول‌ها اکتودرم عصبی را با مهاجرت فعال و جابجایی برای ورود به مزودرم زیرین، ترک می‌کنند. [مزودرم سلول‌های مشتق از اپی‌بلاست و بافت‌های خارج جنینی است، در حالی که مزانشیم به بافت‌های همبند جنینی که سازمان‌دهی سستی دارند (بدون در نظر گرفتن مبدأ آنها)، گفته می‌شود]. سلول‌های ستیغ عصبی ناحیه تنه بعد

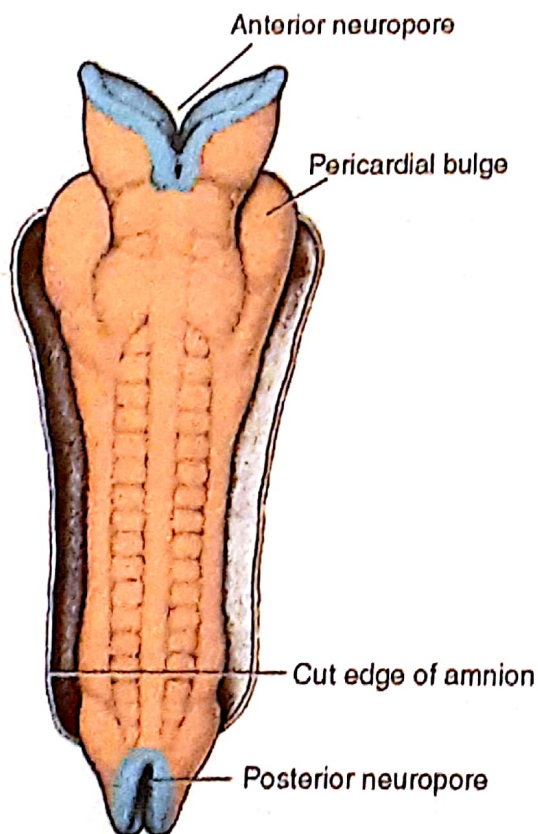




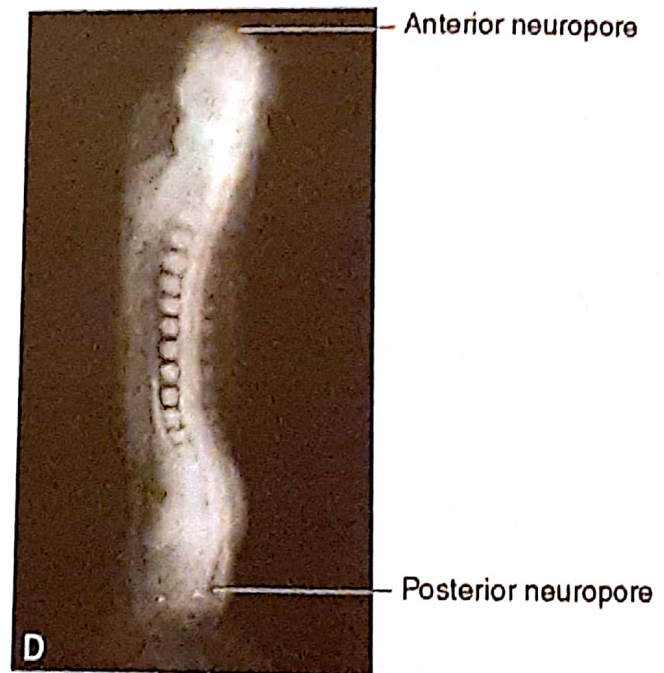
A 22 days



B 22 days



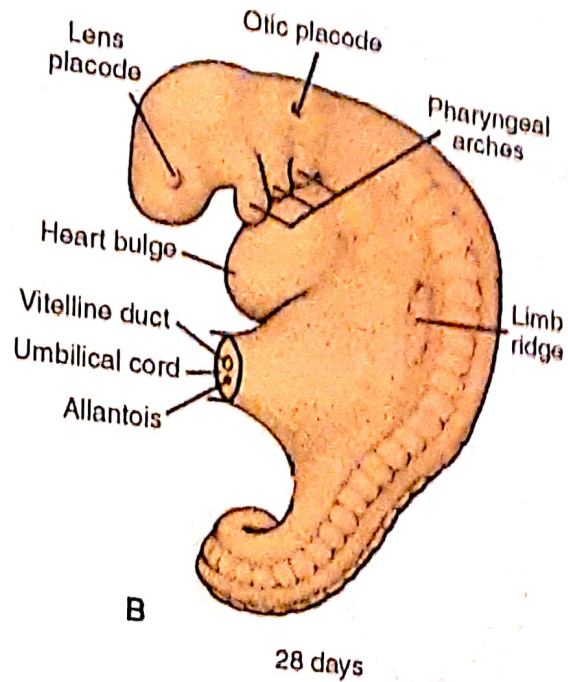
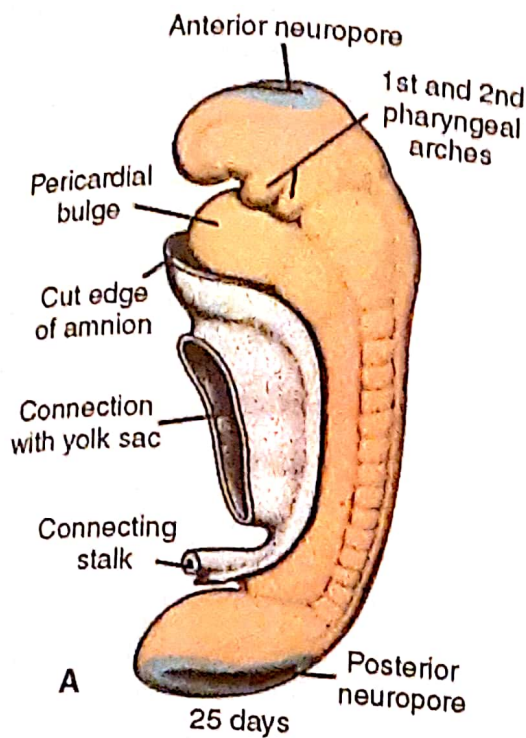
C 23 days



D 23 days

**شکل ۳-۶.۸.** نمای پشتی یک رویان تقریباً ۲۲ روزه. هفت سومیت مشخص در هر طرف لوله عصبی دیده می‌شوند. **B.** نمای پشتی رویان انسان در روز ۲۱. **C.** نمای پشتی رویان تقریباً ۲۳ روزه. به برآمدگی‌های پریکارد، در هر طرف خط وسط در ناحیه سری رویان توجه کنید. **D.** نمای پشتی رویان انسان در روز ۲۳.





شکل ۲-۸. نمای طرفی رویان ۱۴ سوماتی (تقریباً روز ۲۵). به برآمدگی ناحیه پریکاردیال و قوس‌های حلقی اول و دوم توجه کنید. B. سمت چپ رویان ۲۵ سوماتی تقریباً ۲۸ روزه. سه قوس حلقی اول و پلاکودهای عدسی و گوش (اتیک) قابل مشاهده هستند.

عدسی ظاهر می‌شوند. این پلاکودها نیز اینواژینه شده و در طول هفته پنجم، عدسی‌های (lenses) چشم‌ها را می‌سازند (فصل ۲۰ را ببینید).

به طور کلی، لایه زایای اکتودرم، ارگان‌ها و ساختارهایی را به وجود می‌آورد که تماس با جهان بیرون را برقرار می‌کنند:

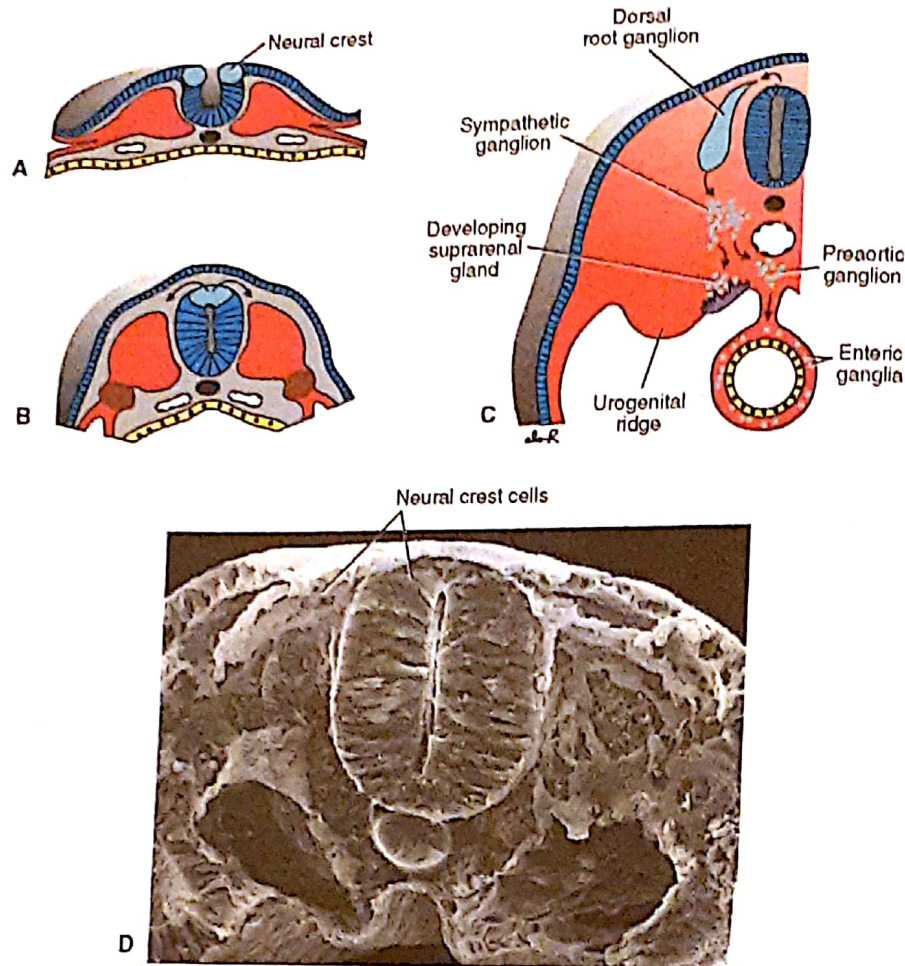
- دستگاه عصبی مرکزی
  - دستگاه عصبی محیطی
  - اپی‌تلیوم (بافت پوششی) حسی گوش، بینی و چشم
  - اپی‌درم؛ به همراه مو و ناخن
- علاوه بر ساختارهای ذکر شده، ساختارهای زیر نیز از اکتودرم مشتق می‌شوند:

- غدد زیرجلدی (subcutaneous glands)
- غدد پستانی
- غده هیپوفیز
- مینای دندان

می‌کند) و *SLUG* (که باعث پیشبرد مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی از نورواکتودرم می‌گردد) می‌شوند. بدین ترتیب، سرنوشت کل لایه زایای اکتودرم به غلظت BMP وابسته است؛ سطوح بالا باعث القای ساخت اپیدرم می‌شوند؛ سطوح متوسط در کناره‌های صفحه عصبی و سطح اکتودرم باعث القای سلول‌های ستیغ عصبی می‌گردند و غلظت‌های بسیار پایین باعث تشکیل اکتودرم عصبی می‌گردند. همچنین BMPها (اعضای دیگری از خانواده  $TGF-\beta$ ) و FGFها باعث تنظیم مهاجرت، تکثیر و تمایز سلول‌های ستیغ عصبی می‌شوند و غلظت‌های غیرطبیعی این پروتئین‌ها با نقایص ستیغ عصبی در ناحیه جمجمه‌ای - صورتی حیوانات آزمایشگاهی همراه است (فصل ۱۷ را ببینید).

وقتی لوله عصبی بسته شود، دو ضخیم‌شدگی اکتودرمی (ectodermal thickening) دوطرفه که پلاکودهای گوش (otic placodes) و پلاکودهای عدسی (lens placodes) نام دارند، در ناحیه سری جنین پدیدار می‌شوند (شکل ۴B-۶). با ادامه تکوین، پلاکودهای گوش اینواژینه شده و وزیکول‌های گوش (otic vesicles) را می‌سازند. این وزیکل‌ها نیز به ساختارهای مربوطه به شنوایی و حفظ تعادل بدن تبدیل خواهند شد (فصل ۱۹ را ببینید). تقریباً به طور همزمان، پلاکودهای

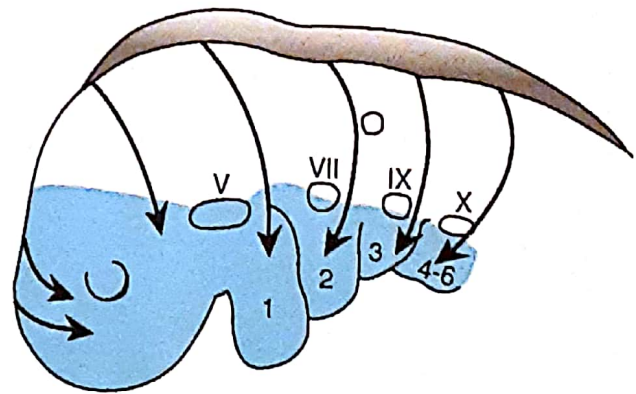




**شکل ۵-۶:** تشکیل و مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی در نخاع. A, B. سلول‌های ستیغ عصبی در نوک چین‌های عصبی شکل می‌گیرند و تا زمانی که بسته شدن لوله عصبی کامل نشود، از این ناحیه مهاجرت نمی‌کنند. C. بعد از مهاجرت، سلول‌های ستیغ در ایجاد طیف ناهمگونی از ساختارها مثل گانگلیون‌های ریشه خلفی، گانگلیون‌های زنجیره سمپاتیک، مرکز (مدولای) غده فوق‌کلیوی و سایر بافت‌ها (جدول ۱-۶) شرکت می‌کنند. D. در نمای میکروسکوپ الکترونی، سلول‌های ستیغ عصبی موجود در نوک لوله عصبی بسته را می‌توان در حال مهاجرت از این ناحیه دید.

#### جدول ۱-۶ مشتقات سلول‌های ستیغ عصبی

بافت‌های همبند و استخوان‌های صورت و جمجمه
گانگلیون‌های اعصاب مغزی (جدول ۳-۱۸ را ببینید)
سلول‌های C غده تیروئید
دیواره مخروطی - تنه‌ای (کونوترانکال) در قلب
ادونتوبلاست‌ها
درم ناحیه صورت و گردن
گانگلیون‌های نخاعی (ریشه خلفی)
گانگلیون‌های پیش‌آنورتی و زنجیره سمپاتیک
گانگلیون‌های پاراسمپاتیک لوله گوارش
مرکز (مدولای) غده فوق‌کلیوی
سلول‌های شوآن
سلول‌های گلیال
مننژها (مغز قدامی)
ملانوسیت‌ها
سلول‌های عضله صاف عروق خونی صورت و مغز قدامی



**شکل ۶-۶:** پیکان‌ها مسیرهای مهاجرت سلول‌های ستیغ عصبی در ناحیه سر را نشان می‌دهند. این سلول‌ها ستیغ‌های چین‌های عصبی را قبل از بسته شدن لوله عصبی ترک می‌کنند تا ساختارهایی را در صورت و گردن را بسازند (ناحیه آبی). ۱-۶: قوس‌های حلقی؛ V، VII، IX و X: پلاکودهای اپی‌فارنژیال.



## نکات بالینی

## نقایص لوله عصبی

نقایص لوله عصبی (neural tube defects [NTD]) به علت عدم بسته شدن لوله عصبی ایجاد می شوند. اگر لوله عصبی در ناحیه سری بسته نشود، بخش اعظمی از مغز تشکیل نشده و نقصی تحت عنوان آننسفال (anecephaly)

ایجاد خواهد شد (شکل ۷A-۶). اگر نقصان در بسته شدن در هر جایی از ناحیه گردن به پایین رخ دهد، نقص حاصل اسپینا بیفیدا (spina bifida) نامیده می شود (شکل ۶-۷B,C). شایع ترین محل رخداد اسپینا بیفیدا (مهره شکافدار) در ناحیه کمری - خاجی است (شکل ۶-۷C). این



**شکل ۶-۷** مثال هایی از نقایص لوله عصبی (NTDs) که به علت نقصان در بسته شدن لوله عصبی رخ می دهند. A. آنسفالی. B, C. نوزادان مبتلا به اسپینا بیفیدا (مهره شکافدار). اکثر موارد اسپینا بیفیدا در ناحیه کمری - خاجی رخ می دهند. ۵۰ الی ۷۰ درصد همه NTDs با مصرف ویتامین اسید فولیک قابل پیشگیری هستند.



حالت نشان می‌دهد که روند بسته شدن لوله عصبی در این ناحیه تحت تأثیر عوامل ژنتیکی و/یا محیطی می‌باشد. آنسفالیک یک نقص کشنده است و در اغلب موارد قبل از تولد تشخیص داده شده و بارداری خاتمه داده می‌شود. کودکان مبتلا به اسپینا بیفیدا در جاتی از عملکرد عصبی خود را بسته به سطح ضایعه در نخاع و شدت آن از دست می‌دهند.

وقوع نقایص لوله عصبی شایع بوده و در نواحی مختلف متفاوت است. برای مثال میزان کلی آن قبل از غنی سازی فلور با اسید فولیک، یک نفر در هزار نفر در ایالات متحده بود. اما در شمال و جنوب کالیفرنیا این میزان یک مورد در هر ۵۰۰ تولد بود. در بخش هایی از چین میزان این نقص به یک مورد در هر ۲۰۰ نفر می‌رسید. عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی مسئول ایجاد این تنوع هستند. عوامل ژنتیکی ایجاد کننده NTDs همچنان ناشناخته‌اند ولی اخیراً جهش هایی در ژن های *VANG1* شناسایی شده‌اند که با دلایل فامیلی این نقایص مرتبط می‌باشند. ژن های *VANG1* بخشی از مسیر قطبیت سلولی مسطح (planar cell polarity pathway) هستند (فصل ۱ را ببینید) که روند گسترش همگرا را تنظیم می‌کنند. در طی این روند لوله

عصبی طویل شده و بسته شدن طبیعی آن صورت می‌گیرد. بدون در نظر گرفتن منطقه یا کشوری که در آن NTDs اتفاق افتاده است با تجویز اسید فولیک، میزان بروز این نقایص به طور معنی داری کاهش یافته است. به طور مثال میزان بروز نقایص لوله عصبی در حال حاضر در ایالات متحده یک مورد در هر ۱۵۰۰ تولد است. تخمین زده می‌شود که ۵۰ الی ۷۰ درصد NTDs با مصرف روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک (مقداری که در اغلب مولتی ویتامین ها هست) سه ماه قبل از بارداری و ادامه آن در بارداری، می‌توان از این نقایص پیشگیری نمود. از آنجایی که ۵۰ درصد بارداری ها برنامه ریزی نشده است، توصیه می‌شود که همه زنان در سنین باروری، مولتی ویتامین حاوی ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک را به طور روزانه مصرف کنند. اگر زنی سابقه تولد نوزاد مبتلا به NTD را دارد یا سابقه این ناهنجاری در خانواده او وجود دارد، بهتر است روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک مصرف کند و در زمانی که قصد بارداری دارد از یک ماه قبل از بارداری این مقدار را به ۴۰۰۰ میکروگرم در روز افزایش و این میزان را در ۳ ماه اول حاملگی ادامه دهد.

## ■ مشتقات لایه زایای مزودرم

در ابتدا سلول های لایه زایای مزودرم صفحه نازکی از بافت سستی را در دو سوی خط وسط می‌سازند (شکل ۸-۶). تقریباً در روز هفدهم، سلول های نزدیک خط وسط تزیاید یافته و صفحه بافتی ضخیمی را می‌سازند که تحت عنوان مزودرم کنار محوری (paraxial mesoderm) شناخته می‌شود (شکل ۸-۶). خارج تر از آن لایه مزودرم نازک باقی می‌ماند و مزودرم صفحه جانبی (lateral plate mesoderm) را می‌سازد. با ظهور و به هم آمیختگی حفره های بین سلولی در مزودرم صفحه جانبی، این بافت به دو لایه تقسیم می‌شود (شکل ۸-۶):

■ یک لایه در امتداد مزودرم پوشاننده آمیون که به آن لایه مزودرم پیکری یا جداری (somatic or parietal)

گفته می‌شود.

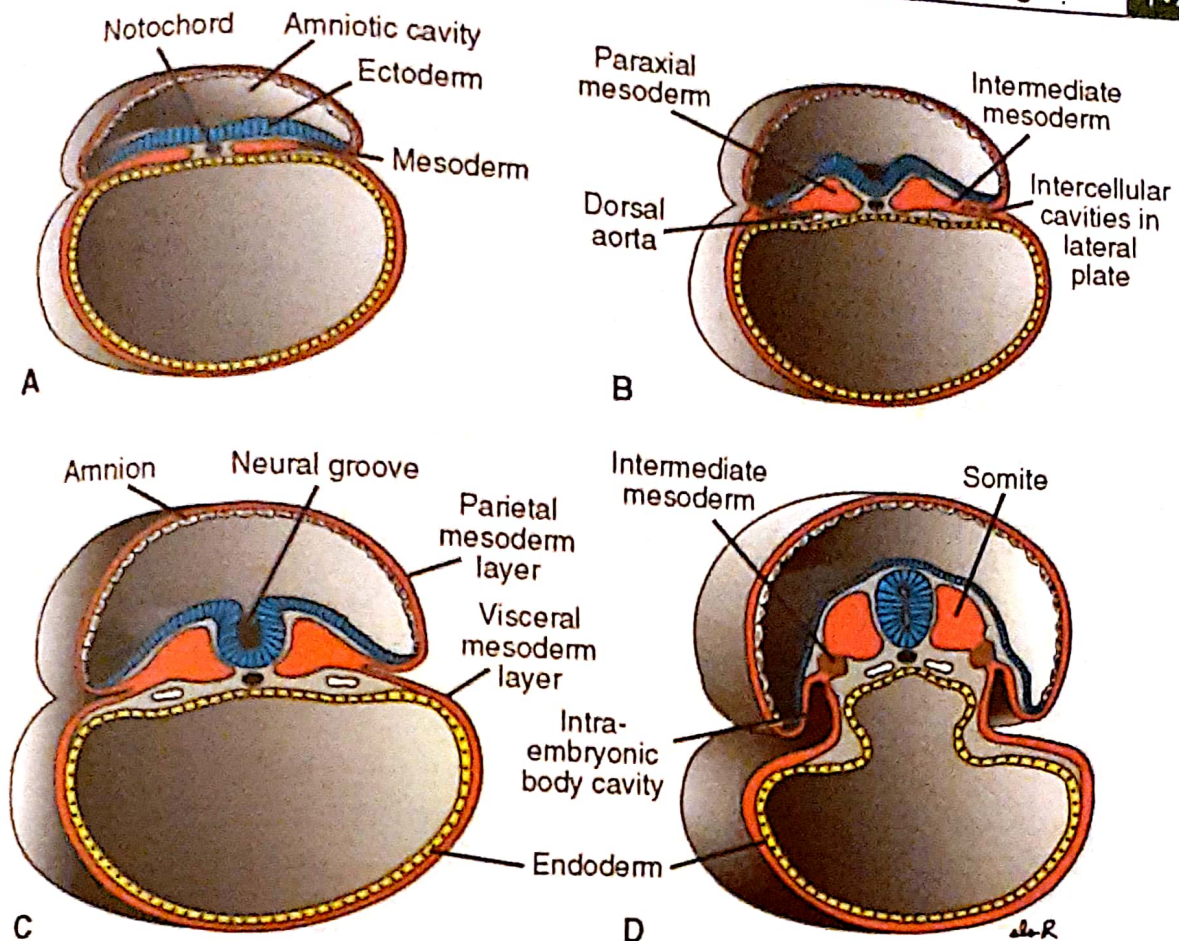
■ لایه ممتد با مزودرم پوشاننده کیسه زرده که لایه مزودرمی احشایی یا اسپلانکتیک (splanchnic or visceral) نام دارد (شکل های ۸-۶ و ۹-۶).

این لایه ها همراه با هم حفره جدیدی به نام حفره داخل رویانی (intraembryonic cavity) می‌سازند که در امتداد حفره خارج رویانی در هر دو سمت جنین است. مزودرم بینابینی (intermediate mesoderm) مزودرم کنار محوری و صفحه جانبی را به هم متصل می‌کند (شکل های ۸-۶ و ۹-۶).

## مزودرم کنار محوری

با شروع هفته سوم مزودرم کنار محوری به صورت قطعه ای سازمان دهی می‌شود. این قطعات که تحت عنوان سومیتومر





**شکل ۸-۶** مقاطع عرضی تکوین لایه زایای مزودرم را نشان می‌دهند. A. روز ۱۷، B. روز ۱۹، C. روز ۲۰، D. روز ۲۱. صفحه نازک مزودرمی، به مزودرم کنار محوری (سومیت‌های آینده)، مزودرم بینابینی (واحدهای دفعی آینده) و مزودرم صفحه جانبی تبدیل می‌شود. مزودرم صفحه جانبی به لایه‌های مزودرم جداری و احشایی که حفره داخل رویانی را آستر می‌کنند، تقسیم می‌شود.

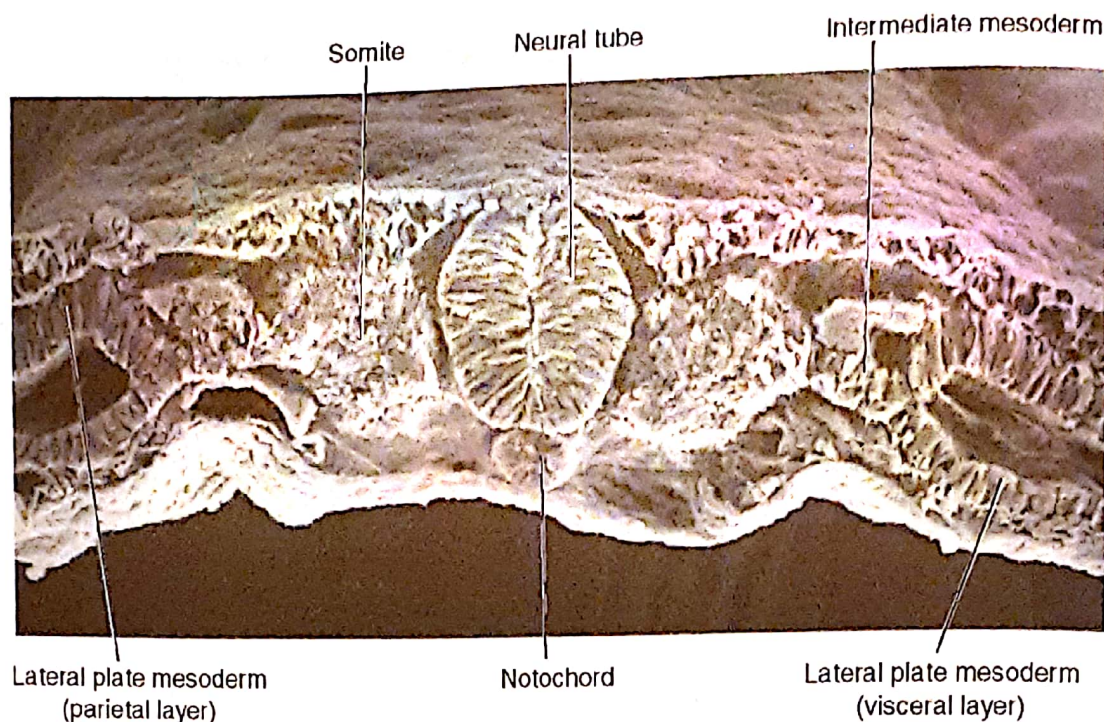
B-۴ و ۶-۱۰). ۴ جفت سومیت پس سری، ۸ جفت گردنی، ۱۲ جفت سینه‌ای، ۵ جفت کمری، ۵ جفت خارجی و ۸ الی ۱۰ جفت سومیت دنباله‌ای وجود دارند. در ادامه، اولین سومیت پس سری و پنج الی هفت جفت سومیت دنباله‌ای آخر ناپدید می‌شوند و سومیت‌های باقی مانده اسکلت محوری را می‌سازند (فصل ۱۰ را ببینید). از آنجایی که سومیت‌ها در زمان‌های مشخصی ظاهر می‌شوند، می‌توان سن جنین را در این دوره زمانی، با شمردن سومیت‌ها به دقت محاسبه کرد (جدول ۲-۶).

### تنظیم مولکولی تشکیل سومیت‌ها

شکل‌گیری سومیت‌های قطعه قطعه شده از مزودرم پیش‌سومیتی (کنار محوری) غیرقطعه‌ای (شکل ۱۰-۶) به ساعت قطعه‌ای شدن (segmentation clock) بستگی دارد

(somitomere) شناخته می‌شوند، ابتدا در ناحیه سری رویان ظاهر شده و شکل‌گیری آنها در جهت سری - دمی پیش می‌رود. هر سومیتومر از سلول‌های مزودرمی آرایش یافته در حلقه‌های متحدالمرکز در اطراف یک مرکز یک واحد، تشکیل شده است. در ناحیه سر، سومیتومرها همراه با سگمانتاسیون (قطعه قطعه شدن) صفحه عصبی، نورومرها (neuromeres) را می‌سازند و در تشکیل مزانشیم سر شرکت می‌کنند (فصل ۱۷ را ببینید). از ناحیه پس سری به سمت پایین، بقیه سومیتومرها، سومیت‌ها را می‌سازند. اولین جفت سومیت‌ها در ناحیه پس سری رویان، تقریباً در روز بیستم تکامل ایجاد می‌شود (شکل C,D ۲-۶). از این محل، سومیت‌های جدید در یک ترتیب سری - دمی (شکل ۱۰-۶) با سرعت تقریباً سه جفت در هر روز ظاهر می‌شوند و تا پایان هفته پنجم ۴۲ تا ۴۴ جفت به وجود می‌آید (شکل‌های





**شکل ۶-۹** مقطع عرضی از سومیت‌ها و لوله عصبی که سازمان‌دهی مزودرم کنار محوری به سومیت‌ها و همچنین مزودرم صفحه جانبی و مزودرم بینابینی را نشان می‌دهد.

بعدی طرح‌ریزی می‌کند. سپس با تشکیل سومیت از مقدار پروتئین Notch کاسته می‌شود. افزایش پروتئین Notch باعث فعال شدن سایر ژن‌های ایجاد کننده الگوی قطعه‌ای که سومیت را ایجاد می‌کنند، می‌شود. محدوده هر سومیت توسط اسید رتینوئیک (RA) و ترکیبی از  $WNT3a$  و  $FGF-8$  تنظیم می‌گردد. RA با غلظت بالا در ناحیه سری و با غلظت پایین در ناحیه دمی ولی ترکیب پروتئین‌های  $WNT3a$  و  $FGF8$  با غلظت بالا در ناحیه دمی و غلظت پایین در ناحیه سری بیان می‌شوند. این شیب‌های بیان دارای همپوشانی، ساعت قطعه‌ای شدن و فعالیت مسیر NOTCH را کنترل می‌کنند.

#### تمایز سومیت‌ها

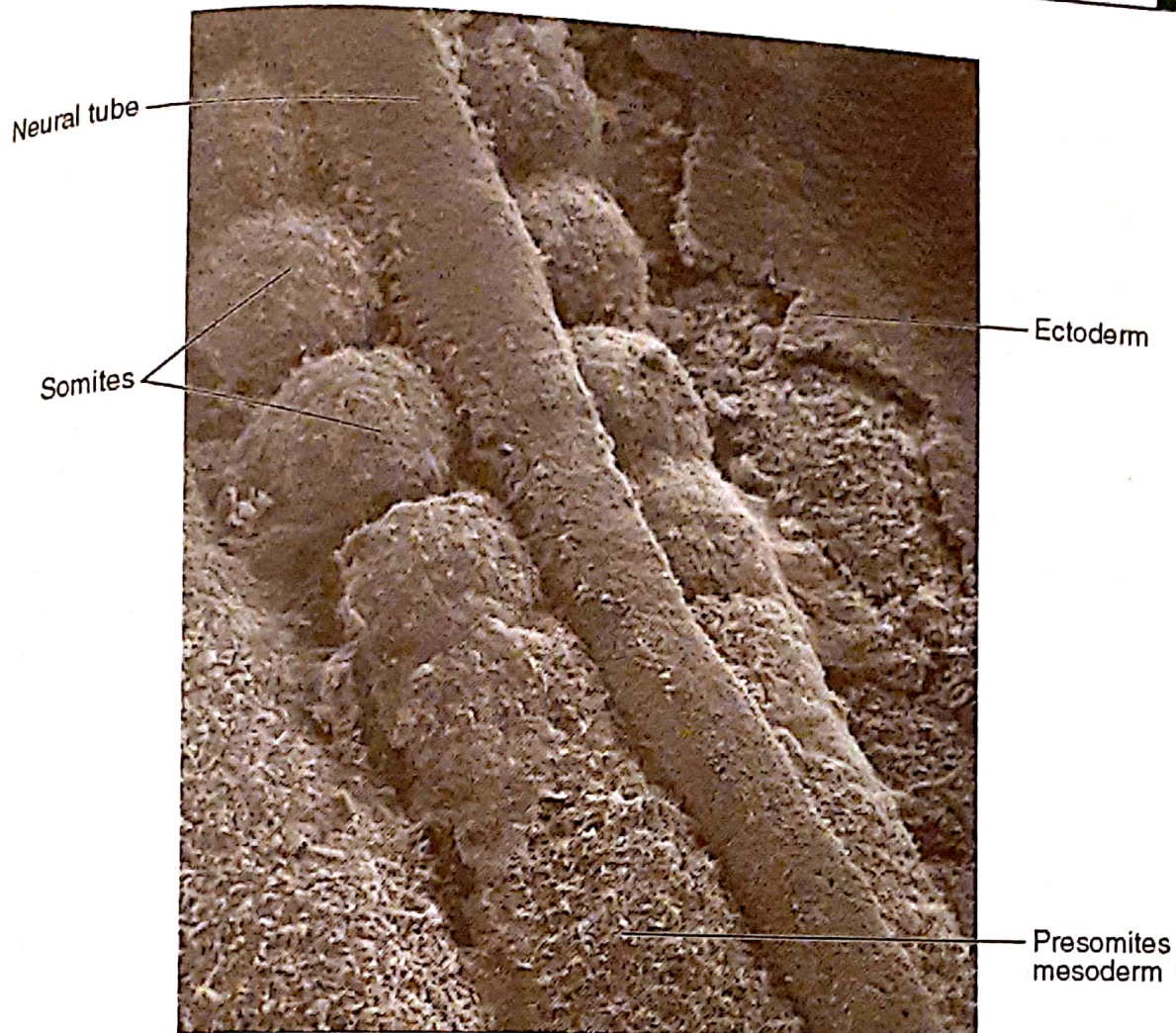
زمانی که سومیت‌ها از مزودرم پیش‌سومیتی به وجود می‌آیند، به شکل یک توبی از سلول‌های مزودرمی (شبیه فیبروبلاست) هستند. این سلول‌ها بعداً تحت فرآیند اپی‌تلیزاسیون (epithelization) قرار می‌گیرند و به شکل یک دونات (donut) حول یک لومن کوچک آرایش می‌یابند (شکل ۶-۱۱). با شروع هفته چهارم، سلول‌های سازنده جدارهای شکمی و داخلی سومیت، خصوصیات اپی‌تلیالی خود را از دست می‌دهند و دوباره مزانشیمی (شبیه فیبروبلاست) شده و به

**جدول ۶-۲** تعداد سومیت‌ها در ارتباط با سن تقریبی رویان (بر حسب روز)

تعداد سومیت‌ها	سن تقریبی (روز)
۱-۴	۲۰
۴-۷	۲۱
۷-۱۰	۲۲
۱۰-۱۳	۲۳
۱۳-۱۷	۲۴
۱۷-۲۰	۲۵
۲۰-۲۳	۲۶
۲۳-۲۶	۲۷
۲۶-۲۹	۲۸
۳۴-۳۵	۳۰

که با بیان چرخه‌ای تعدادی از ژن‌ها ایجاد می‌شود. ژن‌های چرخه‌ای (cyclic genes) شامل اعضای مسیرهای پیام‌رسانی  $WNT$  و  $NOTCH$  است که در یک الگوی نوسانی در مزودرم پیش‌سومیتی، بیان می‌شوند. بدین ترتیب، پروتئین Notch در مزودرم پیش‌سومیتی تجمع می‌یابد و برای تشکیل سومیت





**شکل ۱۰-۶** نمای پشتی سومیت‌های در حال تشکیل در امتداد لوله عصبی (اکتودرم در بخش‌هایی برداشته شده است). سومیت‌ها از مزودرم کنار محوری پیش‌سومیتی غیرقطعه‌ای در جهت دمی شکل می‌گیرند و در نواحی سری قطعه‌ای می‌شوند.

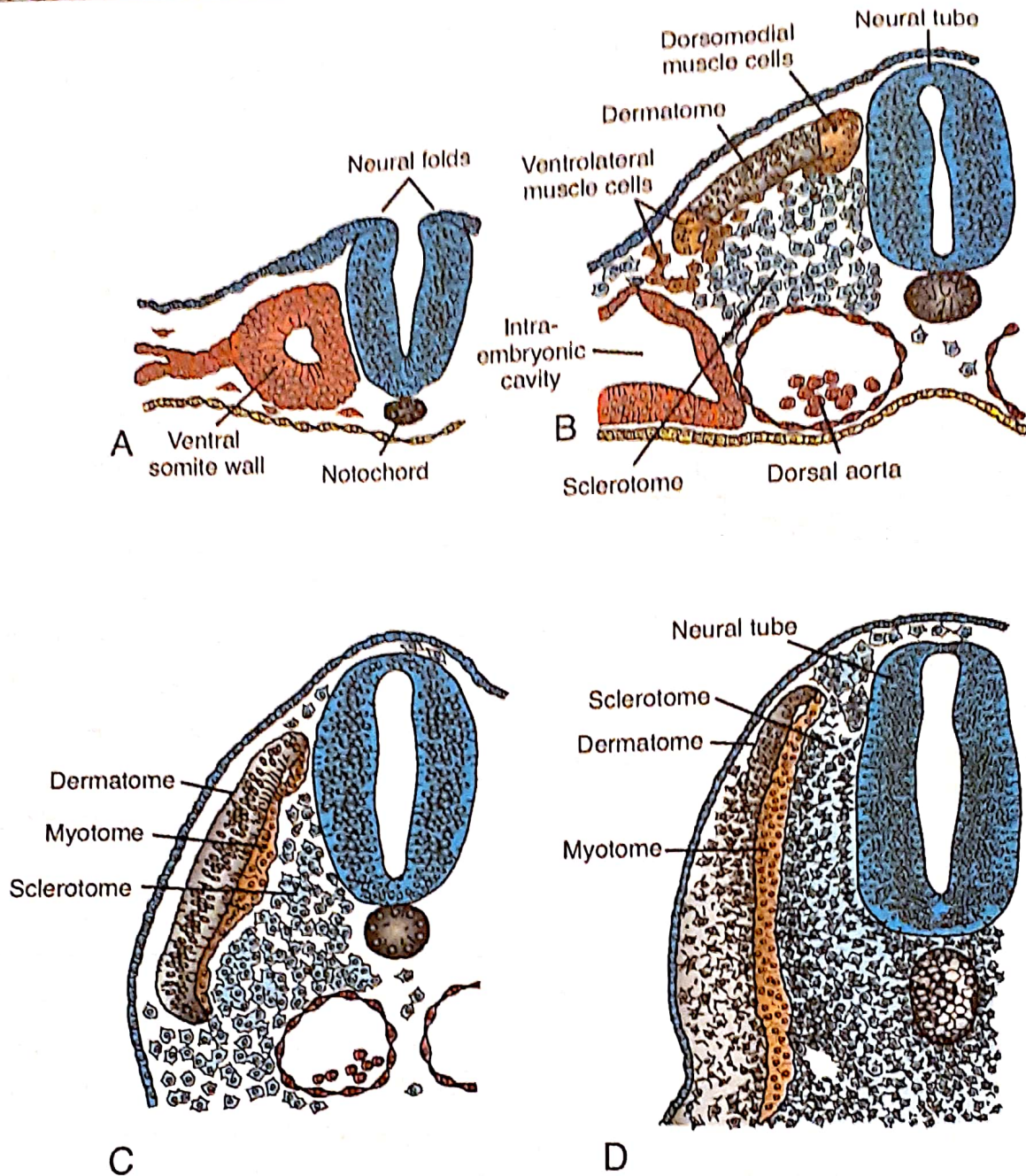
فصل ۱۱ را ببینید). سلول‌های درمومیوتوم در نهایت درم پوست پشت و عضلات پشت و دیواره بدن (عضلات بین دنده‌ای) و تعدادی از عضلات اندام‌ها را خواهند ساخت (فصل ۱۱ را ببینید). هر میوتوم و درماتوم عصب‌دهی خود را از قطعه مبدأ خود دریافت می‌کند. عصب‌دهی آنها ارتباطی به محل مهاجرت یافته سلول‌ها ندارد. بنابراین هر سومیت دارای اسکلروتوم [اجزای غضروفی، تاندونی و استخوانی]، میوتوم (myotome) [جزء عضلانی هر قطعه] و درماتوم (dermatome) [که درم پشت را می‌سازد]، است. هر میوتوم و درماتوم جز عصبی قطعه‌ای مخصوص به خود را دارد.

### تنظیم مولکولی تمایز سومیت

پیام‌های تمایز سومیت از ساختارهای اطراف (نوتوکورد، لوله

اطراف لوله عصبی و نوتوکورد می‌روند. این سلول‌ها مجموعاً تحت عنوان اسکلروتوم (sclerotome) شناخته می‌شوند که به مهره‌ها و دنده‌ها تبدیل خواهند شد (فصل ۱۰ را ببینید). سلول‌های لبه پشتی - داخلی (dorsomedial) و شکمی - طرفی (ventrolateral) بخش بالایی سومیت، سلول‌های پیش‌ساز عضلات و سلول‌های بین این دو گروه، درماتوم را می‌سازند (شکل ۱۱B-۶). سلول‌های هر دو گروه پیش‌سازهای عضلانی، دوباره مزانشیمی شده و به زیر درماتوم مهاجرت می‌کنند تا درمومیوتوم (dermomyotome) را بسازند (شکل ۱۱C,D-۶). علاوه بر آن سلول‌های لبه شکمی - طرفی به لایه جداری مزودرم صفحه جانبی مهاجرت کرده و بخش اعظم ساختار عضلانی دیواره بدن (عضلات مایل خارجی، مایل داخلی و عرضی شکم) و عضلات اندام‌ها را می‌سازند (شکل ۱۱B-۶؛



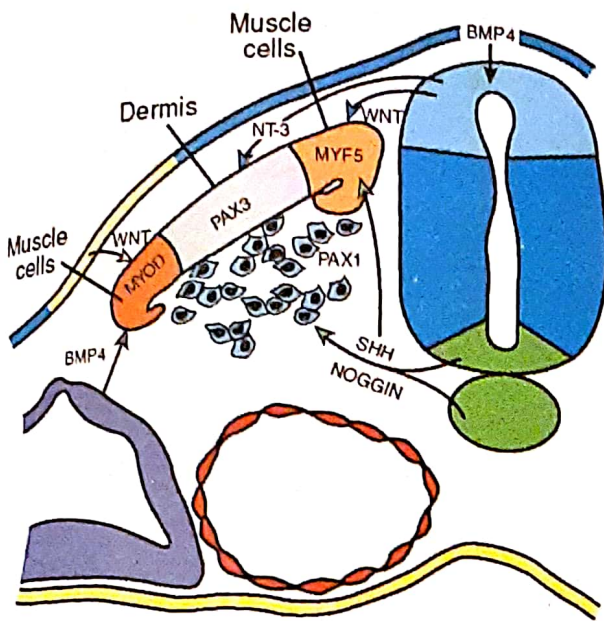


**شکل ۱۱-۶** مراحل تکوین یک سومیت. A. سلول‌های مزودرمی دچار روند اپی‌تلیزاسیون شده و اطراف یک حفره کوچک، مرتب می‌شوند. B. سلول‌های جدارهای شکمی و داخلی سومیت، آرایش اپی‌تلیالی خود را از دست می‌دهند و به سمت لوله عصبی و نوتوکورد مهاجرت می‌کنند. این سلول‌ها مجموعاً اسکروتوم را می‌سازند، که بعداً مهره‌ها و دنده‌ها را به وجود خواهد آورد. سلول‌های نواحی پشتی - داخلی و شکمی - طرفی سومیت به سلول‌های پیش‌ساز عضلات تمایز می‌یابند. سلول‌هایی که در بین این نواحی قرار دارند، درماتوم را می‌سازند. C. هر دو گروه سلول‌های پیش‌ساز عضلات مزانشیمی شده و به زیر درماتوم مهاجرت می‌کنند تا درمومیوتوم را بسازند (B و C)، در حالی که برخی از سلول‌های گروه شکمی - طرفی به لایه جدار مزودرم صفحه جانبی مهاجرت می‌کنند. D. در نهایت سلول‌های درماتوم نیز مزانشیمی شده و به زیر اکتودرم مهاجرت می‌کنند تا درم پشت را بسازند (D).

**Sonic hedgehog** که توسط نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی تولید شده‌اند، تبدیل شدن بخش شکمی - داخلی

عصبی، اپی‌درم و مزودرم صفحه جانبی) می‌آیند (شکل ۱۲-۶). محصولات پروتئینی مترشح از ژن‌های **NOGIN** و **SHH**





**شکل ۱۲-۶** الگوهای بیان ژن‌های تنظیم‌کننده تمایز سومیت. *sonic hedgehog* و *noggin* ترشح شده توسط نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی باعث می‌شوند تا بخش شکمی سومیت، اسکروتوم را بسازد و *PAX1* را بیان کند. *PAX1* نیز به نوبه خود غضروف‌سازی و تشکیل مهره‌ها را کنترل می‌کند. پروتئین‌های *WNT* لوله عصبی پستی، *PAX3* را فعال می‌کند. *PAX3* نیز درموتوم را مشخص می‌کند. پروتئین‌های *WNT* نیز بخش پستی - داخلی سومیت را جهت تمایز سومیت به سلول‌های پیش‌ساز عضلات و بیان ژن ویژه عضله یعنی *MYF5* تحریک می‌کند. بخش میانی پستی سومیت تحت تأثیر نوروتروفین ۳ (*NT-3*) بیان شده در لوله عصبی پستی، به درم تبدیل می‌شود. سلول‌های پیش‌ساز عضلانی دیگری نیز از بخش پستی - طرفی سومیت تحت تأثیر مشترک پروتئین *WNT* فعال‌کننده و پروتئین *BMP4* مهارکننده (که با هم بیان *MyoD* را فعال می‌کنند) ایجاد می‌شوند.

لایه جداری مزودرم صفحه جانبی، درم پوست جدار بدن و اندام‌ها، استخوان‌ها و بافت همبند اندام‌ها و جناغ (استرنوم) را می‌سازند. علاوه بر آن اسکروتوم و سلول‌های پیش‌ساز عضلانی که به لایه جداری مزودرم صفحه جانبی مهاجرت می‌کنند، غضروف‌های دنده‌ای، عضلات اندام و بخش اعظم عضلات جدار بدن را می‌سازند (فصل ۱۱ را ببینید). لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی به همراه اندودرم رویانی، دیواره لوله گوارش اولیه (*gut tube*) را می‌سازد (شکل ۱۳B-۶).

سومیت را به اسکروتوم تحریک می‌کنند. وقتی القاء صورت گرفت، سلول‌های اسکروتوم عامل نسخه‌برداری *PAX1* را بیان می‌کنند. این عامل باعث آغاز آبشاری از ژن‌های سازنده غضروف و استخوان برای شکل‌گیری مهره‌ها می‌شود. بیان *PAX3* (که توسط پروتئین‌های *WNT* از لوله عصبی پستی تنظیم می‌شود) ناحیه درموتوم سومیت را مشخص می‌کند. پروتئین‌های *WNT* از لوله عصبی پستی، بخش پستی - داخلی سومیت را نیز هدف قرار داده و باعث شروع بیان ژن ویژه عضله (*MYF5*) در این بخش می‌شود تا پیش‌سازهای عضلانی کنار محوری (*primaxial*) ساخته شود. برهم‌کنش بین پروتئین مهارکننده یعنی *BMP4* (و احتمالاً *FGFs*) از مزودرم صفحه جانبی و محصولات *WNT* فعال‌کننده از اپی‌درم، باعث بیان یک ژن ویژه دیگر عضله (*MYOD*) از بخش پستی - طرفی سومیت و تشکیل پیش‌سازهای عضلانی کنار محوری (*primaxial*) و دور از محور (*abaxial*) می‌شود. نوروتروفین ۳ (*NT-3*) [مترشح از ناحیه پستی لوله عصبی] بخش میانی اپی‌تلیوم پستی سومیت را به درم تبدیل می‌کند.

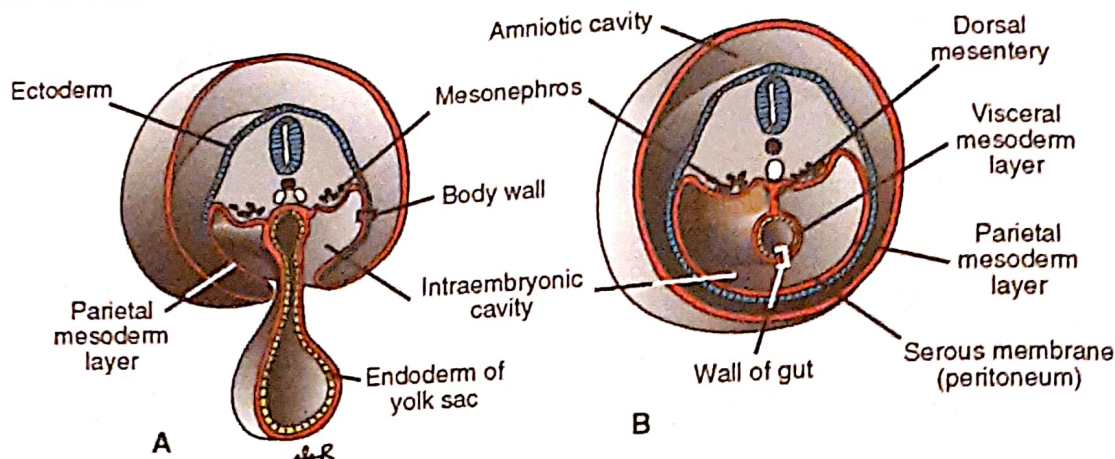
### مزودرم بینابینی

مزودرم بینابینی که موقتاً مزودرم کنار محوری را به مزودرم صفحه جانبی متصل می‌کند (شکل‌های AD-۶ و ۹-۶)، به ساختارهای اداری - تناسلی تمایز می‌یابد. این مزودرم در نواحی گردنی و سینه‌ای فوقانی خوشه‌های سلولی قطعه‌ای (نفروتوم‌های آینده) را می‌سازد، در حالی که در بخش دمی‌تر، توده‌های بافتی غیرقطعه‌ای [طناب نفروژنیک (*nephrogenic cord*)] را می‌سازد. واحدهای خارج‌کننده دستگاه اداری و گنادها (غدد جنسی) از مزودرم بینابینی که بخشی از آن قطعه‌قطعه و بخشی دیگر غیرقطعه‌قطعه است، تکوین می‌یابند (فصل ۱۶ را ببینید).

### مزودرم صفحه جانبی

مزودرم صفحه جانبی به دو لایه جداری (سوماتیک) و احشایی (اسپلانکتیک) تقسیم می‌شود که به ترتیب حفره داخل رویانی را آستر کرده و ارگان‌ها را دربر می‌گیرند (شکل‌های C,D-۸C, ۶-۹ و ۱۳A-۶). مزودرم لایه جداری، همراه با اکتودرم روی آن، چین‌های جدار طرفی بدن را خواهد ساخت (شکل ۱۳A-۶). این چین‌ها به همراه چین‌های سری (سفالیک) و دمی (کودال)، جدار شکمی بدن را می‌بندند. سپس





**شکل ۱۳-۶. A.** مقطع عرضی از رویان ۲۱ روزه در ناحیه مزونفروز که لایه‌های مزودرم جداری و احشایی را نشان می‌دهد. حفرات داخل رویانی با حفره خارج رویانی (حفره کوریونیک) در ارتباط هستند. **B.** مقطع در پایان هفته چهارم. مزودرم جداری و اکتودرم رویی، جدار شکمی و طرفی بدن را می‌سازند. به غشای صفاقی (سروزی) توجه کنید.

سلول‌های مزودرمی لایه جداری احاطه کننده حفره داخل رویانی، غشاهای نازکی به نام غشاهای مزوتلیال (mesothelial membranes) یا غشاهای سروزی (serous membranes) را می‌سازند که حفرات صفاق، جنب و پریکارد را آستر کرده و مایع سروزی را ترشح می‌کنند (شکل ۱۳B-۶). سلول‌های مزودرم لایه احشایی، یک غشای سروزی نازک اطراف هر ارگان خواهند ساخت (فصل ۷ را ببینید).

### خون و عروق خونی

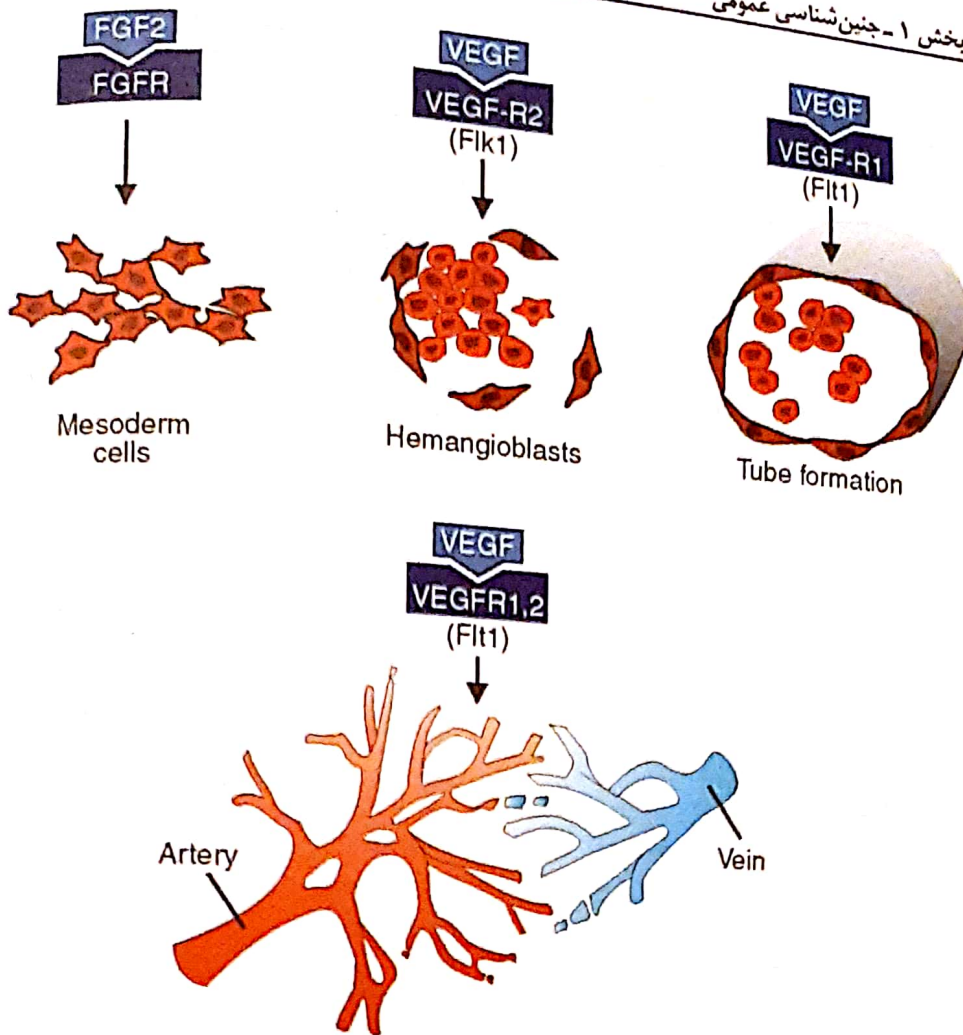
سلول‌ها و عروق خونی نیز از مزودرم به وجود می‌آیند. عروق خونی به دو شیوه ساخته می‌شوند: واسکولوژنزیس (vasculogenesis) که در آن عروق خونی از جزایر خونی ساخته می‌شوند (شکل ۱۴-۶) و آنژیوژنزیس (angiogenesis) که مستلزم جوانه زدن از عروق از قبل موجود است. اولین جزایر خونی در هفته سوم تکامل در مزودرم احاطه کننده جدار کیسه زرده و کمی بعد در مزودرم صفحه جانبی و سایر نواحی ظاهر می‌شوند (شکل ۱۵-۶). این جزایر از سلول‌های مزودرمی مشتق می‌شوند که جهت ساخت همانژیوبلاست‌ها (hemangioblasts) [پیش‌ساز مشترک عروق و سلول‌های خونی] القاء شده‌اند.

با این که اولین سلول‌های خونی در جزایر خونی دیوار کیسه زرده ظاهر می‌شوند، اما این جمعیت سلولی وضعیت موقتی دارد. سلول‌های بنیادی خون‌ساز (hematopoietic stem

### تنظیم مولکولی تشکیل عروق خونی

FGF2 تکوین جزایر خونی را از سلول‌های مزودرمی کارآمد که همانژیوبلاست‌ها را تشکیل می‌دهند، القاء می‌کند. همانژیوبلاست‌ها تحت تأثیر عامل رشد اندوتلیال عروقی (vascular endothelia growth factor [VEGF]) مترشح از سلول‌های مزودرم اطراف، عروق و سلول‌های خونی را به وجود می‌آورد. پیام جهت بیان VEGF ممکن است *HOXB5* را درگیر کند. *HOXB5* باعث تنظیم افزایشی گیرنده VEGF به نام *FLK1* می‌شود (شکل ۱۴-۶). همانژیوبلاست‌ها در مرکز جزایر خونی، سلول‌های بنیادی خونساز (پیش‌ساز همه سلول‌های خونی) را می‌سازند، در حالی که همانژیوبلاست‌های محیطی به آنژیوبلاست‌ها (پیش‌ساز عروق خونی) تمایز می‌یابند. این آنژیوبلاست‌ها تزايد می‌یابند و





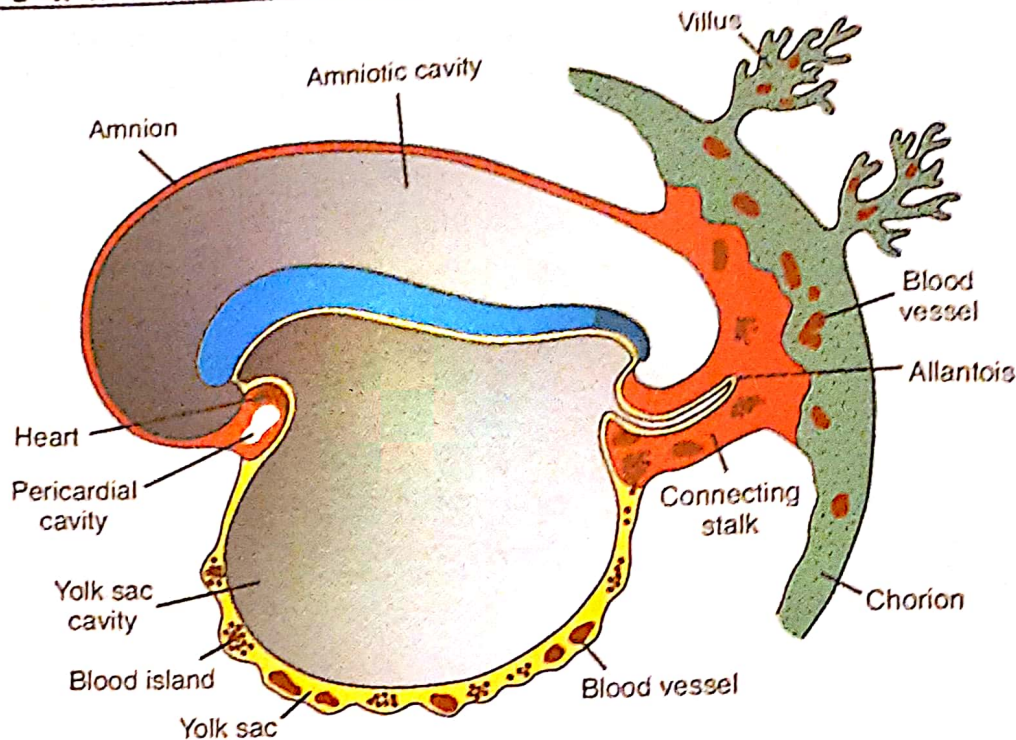
**شکل ۱۴-۶** عروق خونی به دو شیوه تکامل می‌یابند: واسکولوژنز (بالا) که در آن عروق خونی از جزایر خونی مشتق می‌شوند و آنژیوژنز (پایین) که در آن عروق جدید از عروق از قبل موجود جوانه می‌زنند. در حین واسکولوژنز، فاکتور رشد فیبروبلاست ۲ (FGF2) به گیرنده خود بر روی زیر مجموعه‌های سلول‌های مزودرمی متصل می‌شود و آنها را جهت تشکیل همانژیوبلاست القاء می‌کند. سپس تحت تأثیر عامل رشد اندوتلیالی عروقی (VEGF) که از طریق دو گیرنده متفاوت عمل می‌کند، این سلول‌ها اندوتلیالی شده و با پیوستن به هم عروق را می‌سازند. آنژیوژنز نیز توسط VEGF تنظیم می‌شود. VEGF تزايد سلول‌های اندوتلیالی را در نقاطی که عروق جدید از عروق از قبل موجود جوانه خواهند زد، تحریک می‌کند. شکل‌گیری نهایی و پایداری دستگاه عروقی با عامل رشد مشتق از پلاکت‌ها (PDGF) و عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا ( $TGF-\beta$ ) کامل می‌شود.

جدید) به آن اضافه می‌شود (شکل ۱۴-۶). این روند نیز با VEGF واسطه‌گری می‌شود به طوری که VEGF تزايد سلول‌های اندوتلیال را در نقاطی که باید عروق جدید شکل بگیرند، تحریک می‌کند. بلوغ و شکل‌گیری ساختارهای عروقی تا زمانی که الگوی کامل شکل بگیرد، توسط عوامل رشد دیگری که شامل عامل رشد مشتق از پلاکت (Platelet-derived growth factor: PDGF) و عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا ( $TGF-\beta$ ) است، تنظیم می‌شود. اختصاصی شدن شریان‌ها،

در نهایت توسط VEGF مترشح از سلول‌های مزودرم اطراف به سلول‌های اندوتلیال تبدیل می‌شوند (شکل ۱۴-۶). سپس همین عامل به هم پیوستن این سلول‌های اندوتلیال را با اولین عروق خونی ابتدایی تنظیم می‌کند.

وقتی روند واسکولوژنز انجام شد و یک بستر عروقی اولیه که شامل آئورت پستی (dorsal aorta) و وریدهای کاردینال (cardinal veins) است، شکل گرفت، سایر ساختارهای عروقی توسط روند آنژیوژنز (جوانه زدن عروق





شکل ۱۵-۶ شکل‌گیری عروق خونی خارج رویانی در پرزها، کوریون، ساقه اتصال دهنده و جدار کیسه زرده در رویان پیش سومیتی تقریباً ۱۹ روزه.

### ■ مشتقات لایه زایای اندودرم

لوله گوارش دستگاه عصبی ایجاد شده توسط لایه زایای اندودرم است. این لایه زایا سطح شکمی رویان را می‌پوشاند و سقف کیسه زرده را می‌سازد (شکل ۱۷A-۶). به هر حال با تکوین و رشد وزیکل‌های مغزی، صفحه رویانی به درون حفره آمنیوتیک برجسته می‌شود. در این زمان طویل شدن لوله عصبی باعث می‌شود که رویان به شکل حالت جینی خمیده شود که در این حالت نواحی (چین‌های) سری و دمی در جهت شکمی حرکت می‌کنند (شکل ۱۷-۶). به طور همزمان چین‌های طرفی در جدار بدن تشکیل می‌شوند که در جهت شکمی حرکت کرده و جدار شکمی بدن را می‌بندند (شکل ۱۸-۶). همزمان با حرکت چین‌های سری و دمی و چین‌های طرفی در جهت شکمی، آمنیون نیز با آنها به سمت پایین می‌رود و رویان درون حفره آمنیوتیک قرار می‌گیرد (شکل‌های ۱۷-۶ و ۱۸-۶). جدار شکمی بدن به جز در ناحیه ناف (جایی که ساقه اتصال دهنده و مجرای کیسه زرده به جدار متصل باقی مانده‌اند)، به طور کامل بسته می‌شود (شکل‌های ۱۷-۶ و ۱۹-۶). عدم بسته‌شدن چین‌های طرفی بدن منجر به ایجاد نقایص جدار شکمی بدن (ventral body wall defects) می‌گردد (فصل ۷ را ببینید).

وریدها و دستگاه لنفاوی کمی بعد از القای آنژیوبلاست اتفاق می‌افتد. SHH مترشح از نوتوکورد، مزانشیم اطراف را القاء می‌کند تا VEGF را بیان کند. بیان VEGF نیز به نوبه خود مسیر NOTCH (مسیر گیرنده ترانس‌ممبران) را القاء می‌کند. مسیر NOTCH باعث تکوین اختصاصی شریان‌ها از طریق بیان EPHRINB2 (افرین‌ها لیگاند‌هایی هستند که به گیرنده‌های Eph در مسیری درگیر با پیام‌رسانی تیروزین کیناز متصل می‌شوند) می‌گردد. علاوه بر اختصاصی شدن شریان‌ها، بیان EPHRINB2 باعث سرکوب سرنوشت سلول وریدی می‌شود. پیام‌رسانی NOTCH همچنین باعث تنظیم افزایشی بیان EPHB4 (یک ژن ویژه وریدی) می‌شود، اما اینکه چگونه این ژن و سایر ژن‌ها تکوین وریدی را سازمان‌دهی می‌کند، مشخص نیست. از سوی دیگر به نظر می‌رسد PROX1 (یک عامل رونویسی حاوی بخش هومئو [homeodomain]) ژن اصلی برای تمایز عروق لنفاوی باشد. جوانه‌زدن عروق تصادفی نبوده و دارای الگو است و به نظر می‌رسد عوامل راهنمای مشابه با عوامل به کار رفته در دستگاه عصبی در آن دخیل باشند.



همانژیوم‌های مویرگی (capillary hemangiomas) تجمع‌های مکرر غیر طبیعی از عروق خونی مویرگی هستند که شایع‌ترین تومورهای کودکان را تشکیل می‌دهند و تقریباً در ۱۰ درصد تولدها اتفاق می‌افتند. ممکن است این همانژیوم‌ها در هر جایی اتفاق بیفتند، اما اغلب در ساختارهای کرانیوفاسیال (جسمه‌ای - صورتی) دیده می‌شوند (شکل ۱۶-۶). ممکن است ضایعات صورتی

موضعی یا منتشر باشند. ضایعات منتشر عوارض ثانویه بیشتری دارند که شامل زخم، جوشگاه زخم (اسکار) انسداد مجاری هوایی (همانژیوماهای مندیبولار: شکل ۱۶B-۶) است. عامل رشد شبه انسولین ۲ (INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR 2) در این ضایعات زیاد بیان می‌شود و می‌تواند یکی از عوامل ایجاد کننده رشد غیر طبیعی عروق باشد. اینکه آیا VEGF نقشی در این ناهنجاری دارد بیان مشخص نشده است.



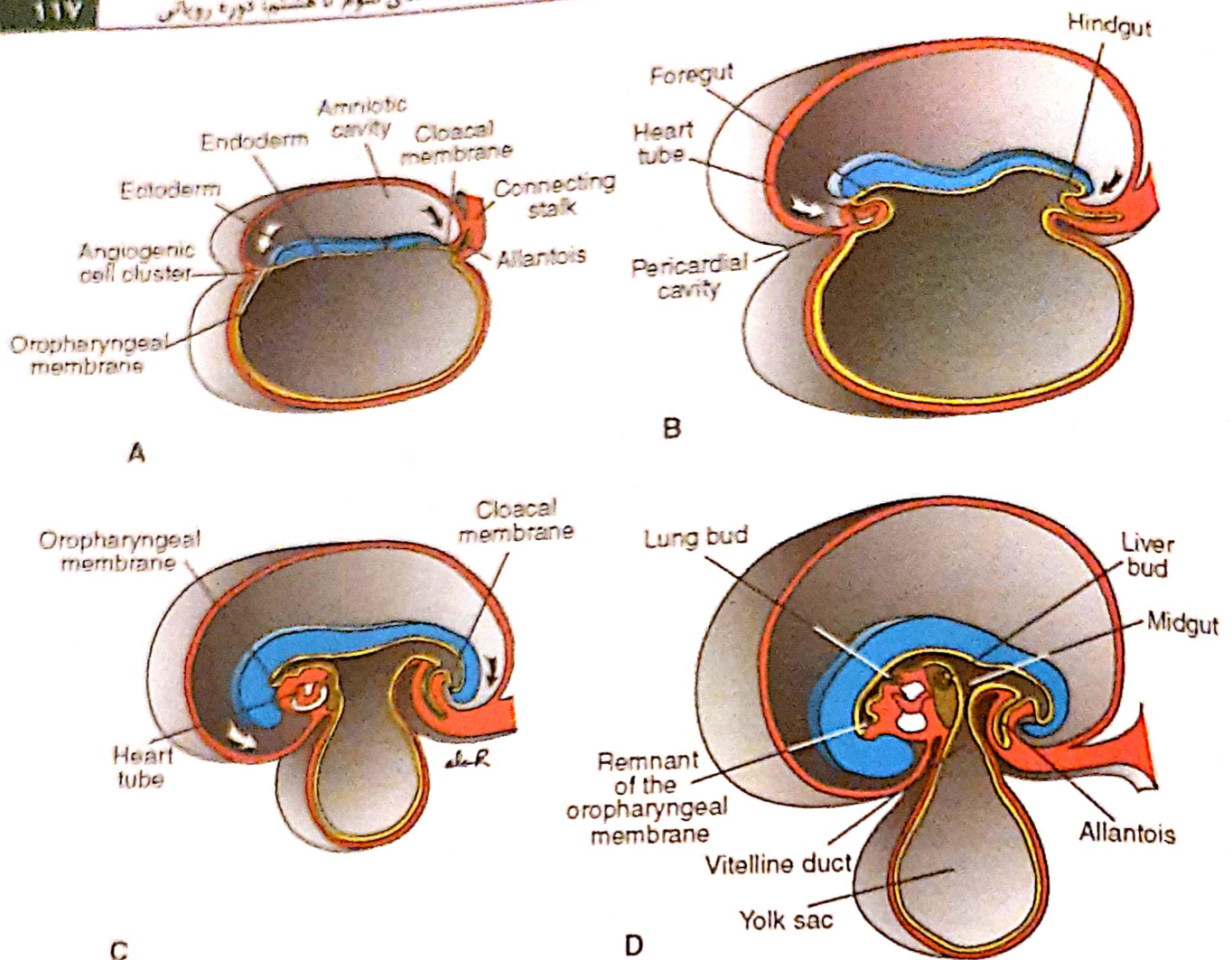
شکل ۱۶-۶. A. همانژیوم مویرگی موضعی. B. همانژیوم مویرگی منتشر درگیر کننده حفره دهان.

۶-۱۷A,C). این غشا استومادئوم (stomadeum) [حفره دهان اولیه مشتق از اکتودرم] را از حلق (بخشی از پیشین روده مشتق شده از اندودرم) جدا می‌کند. در هفته چهارم، غشای دهانی - حلقی پاره شده و ارتباط بازی بین حفره دهان و روده اولیه (primitive gut) ایجاد می‌گردد (شکل ۱۷D-۶). روده خلفی نیز موقتاً به یک غشای اکتودرمی - اندودرمی به نام غشای کلوآک (cloacal membrane) خاتمه می‌یابد (شکل ۱۷C-۶). این غشاء بخش بالایی مجرای مقعدی را که منشأ اندودرمی دارد، از بخش پایینی که پروکتودرم (proctodeum) نام دارد، جدا می‌کند. پروکتودرم در اثر اینواژیناسیون یک حفره پوشیده از اکتودرم ایجاد می‌شود این غشا در هفته هفتم پاره می‌شود تا سوراخ مقعد ایجاد گردد.

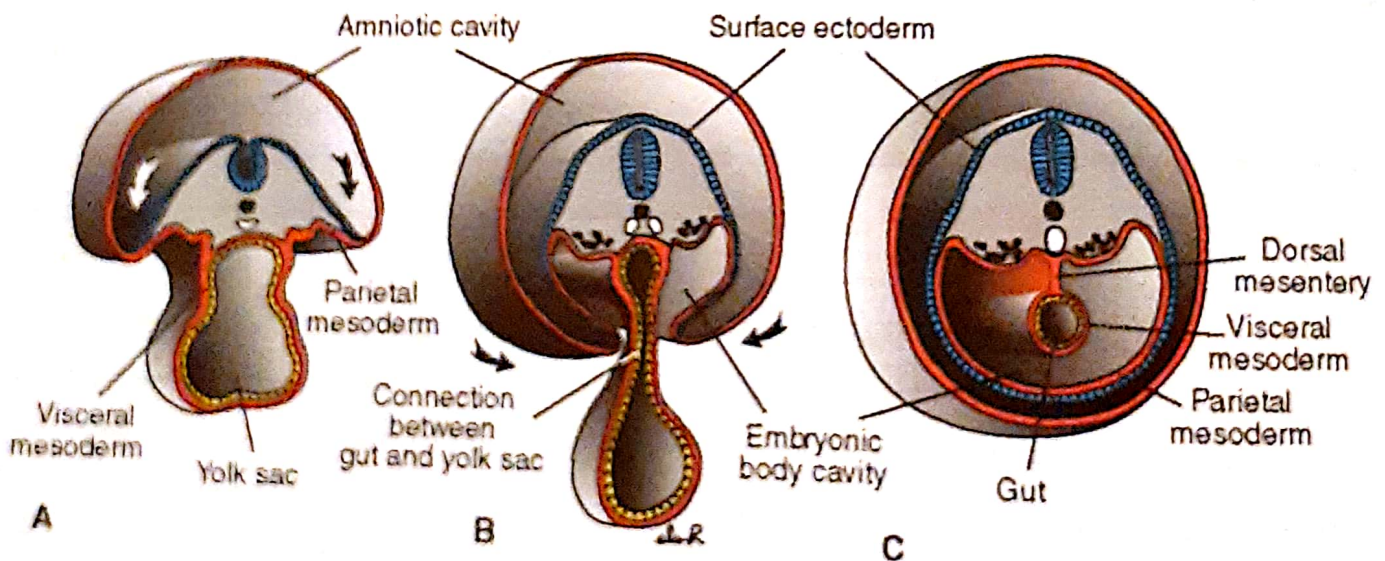
در نتیجه رشد سری - دمی و بسته شدن چین‌های جدار طرفی بدن، بخش اعظم و ممتدی از حفره آستر شده با اندودرم، وارد بدن رویان شده و لوله گوارش اولیه را می‌سازد. این لوله به سه ناحیه تقسیم می‌شود: پیشین روده (foregut)، میان روده (midgut) و پسین روده (hindgut) (شکل ۱۷C-۶). میان روده موقتاً توسط یک ساقه پهن به نام مجرای زرده‌ای (vitelline duct) یا مجرای کیسه زرده (yolk sac duct) با کیسه زرده در ارتباط است (شکل ۱۷D-۶). این مجرا در ابتدا پهن است اما با رشد بیشتر رویان، باریک و طویل‌تر می‌شود (شکل‌های ۱۷D-۶ تا ۱۸B-۶).

انتهای سری پیشین روده موقتاً توسط غشای اکتودرمی - اندودرمی که غشای دهانی - حلقی (oropharyngeal membrane) نامیده می‌شود، محدود شده است (شکل ۱۸A-۶).



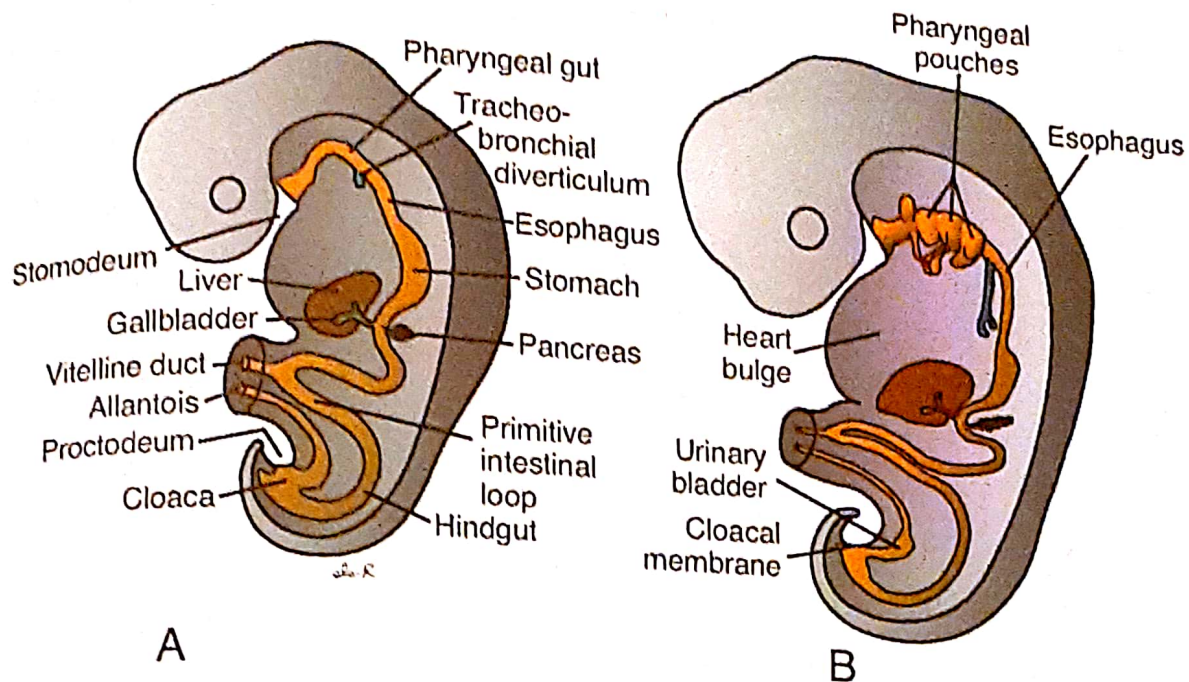


**شکل ۱۷-۶** مقاطع سازه‌تال در خط وسط رویان‌ها در مراحل مختلف تکوین جهت مشخص کردن چین‌خوردگی سری - دمی و اثر آن بر روی وضعیت حفره آستر شده با اندودرم. A. روز ۱۷. B. روز ۲۲. C. روز ۲۴. D. روز ۲۸. پیکان‌ها: چین‌خوردگی‌های سری و دمی.



**شکل ۱۸-۶** مقاطع عرضی رویان در مراحل مختلف تکوین جهت نشان دادن چگونگی اثر چین‌خوردگی طرفی بر روی حفره آستر شده با اندودرم. A. چین‌خوردگی شروع می‌شود. B. مقطع عرضی از وسط میان روده برای نشان دادن ارتباط بین روده و کیسه زرد. C. مقطع بالا-پایین میان روده برای نشان دادن جدار قدامی شکم و معلق بودن روده از جدار خلفی شکم توسط مزاتر آن. پیکان‌ها: چین‌خوردگی‌های طرفی.





**شکل ۱۹-۶** مقاطع سازه‌یال رویان‌هایی که مشتقات لایه‌ی زایای اندودرمی را نشان می‌دهند. A. بن‌بست‌های حلقی، آستر اپی‌تلیومی جوانه‌های ریوی و نای، کبد، کیسه صفرا و پانکراس. B. مثانه از کلوآک مشتق شده است و در این مرحله از تکوین با آلانتوئیس ارتباط آزادانه دارد.

- اپی‌تلیوم آستر کننده مجرای تنفسی
- پارانشیم تیروئید، پاراتیروئید، کبد، پانکراس (فصول ۱۵ و ۱۷ را ببینید).
- استرومای مشبک لوزه‌ها و تیموس
- اپی‌تلیوم آستر کننده مثانه و پیشابراه (فصل ۱۶ را ببینید).
- اپی‌تلیوم آستر کننده حفره صماخی و لوله شنوایی (فصل ۱۹ را ببینید).

### ■ الگوی محور قدامی - خلفی: تنظیم توسط ژن‌های هومئوباکس

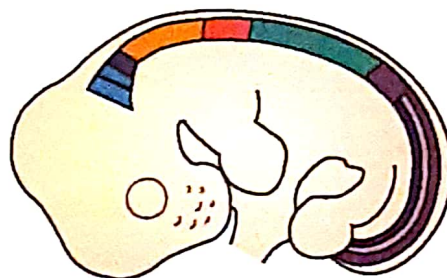
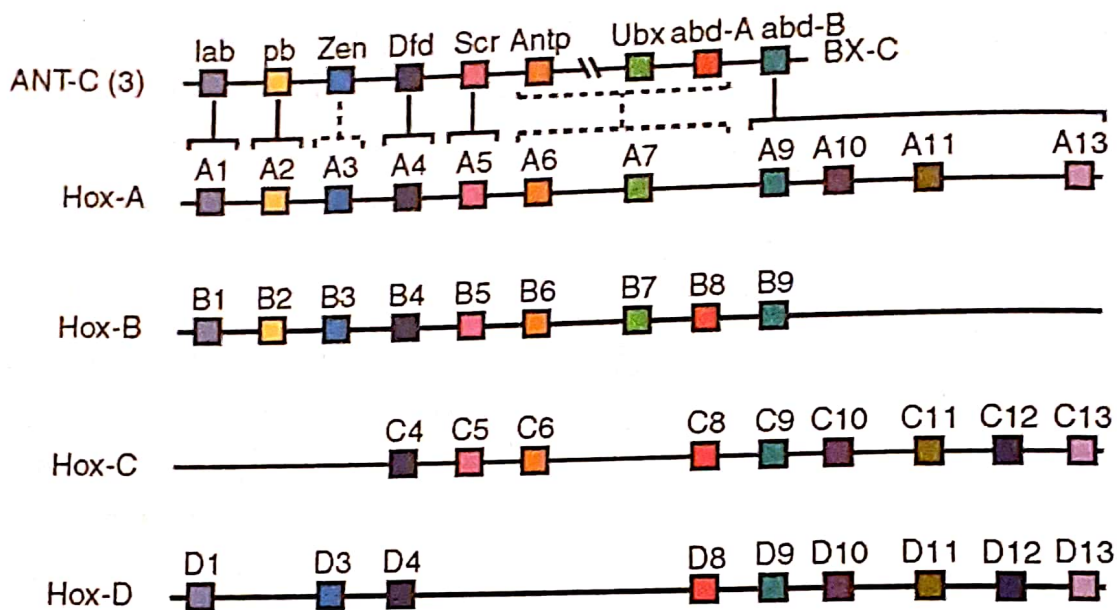
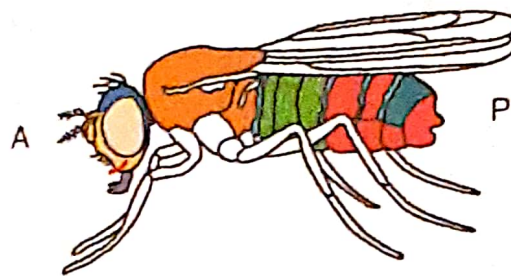
ژن‌های هومئوباکس (homeobox) به دلیل داشتن بخش هومئو (homeodomain) [یک موتیف (motif) متصل شونده به DNA]، به اسم هومئوباکس شناخته شده‌اند. این ژن‌ها عامل رونویسی را که باعث فعال شدن آبشاری از ژن‌های تنظیم کننده پدیده‌های مثل قطعه‌قطعه شدن و شکل‌گیری محورها می‌شوند را کدگذاری می‌کنند. بسیاری از ژن‌های هومئوباکس در خوشه‌های هومئوتیک (homeotic clusters) جمع شده‌اند، در حالی که سایر ژن‌ها نیز حاوی

نتیجه مهم دیگر رشد سری - دمی و چین‌خوردگی طرفی الحاق نسبی آلانتوئیس به درون بدن رویان در جایی که کلوآک (cloaca) را می‌سازد، است (شکل ۱۹A-۶). بخش دیستال آلانتوئیس ارتباط خود را با ساقه اتصال دهنده حفظ می‌کند. تا هفته پنجم مجرای کیسه زرده، آلانتوئیس و عروق نافی به ناحیه نافی محدود می‌شوند (شکل ۱۹-۶).

نقش کیسه زرده مشخص نشده است. ممکن است کیسه زرده در مراحل اولیه تکوین قبل از به وجود آمدن عروق خونی به عنوان یک ارگان تغذیه کننده عمل کند. همچنین کیسه زرده در تشکیل برخی سلول‌های خونی اولیه شرکت می‌کند. البته این نقش موقتی است. یکی از عملکردهای اصلی کیسه زرده ایجاد محلی برای سلول‌های زایا (germ cells) است. این سلول‌ها در جدار خلفی کیسه زرده قرار می‌گیرند و سپس به سمت گنادها مهاجرت می‌کنند تا اووسیت‌ها و اسپرم‌ها را بسازند (فصل ۱۶ را ببینید).

بدین ترتیب، لایه زایای اندودرم در ابتدا اپی‌تلیوم پوشاننده روده اولیه و بخش‌های داخلی رویانی آلانتوئیس و مجرای زرده‌ای را می‌سازد (شکل ۱۹A-۶). در ادامه تکامل از این لایه مشتقات زیر ایجاد می‌شود:

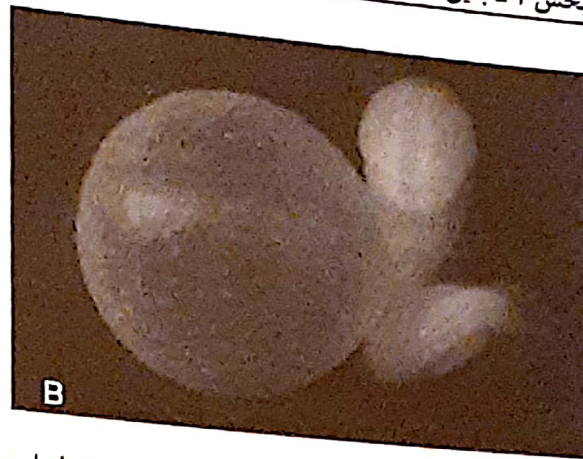
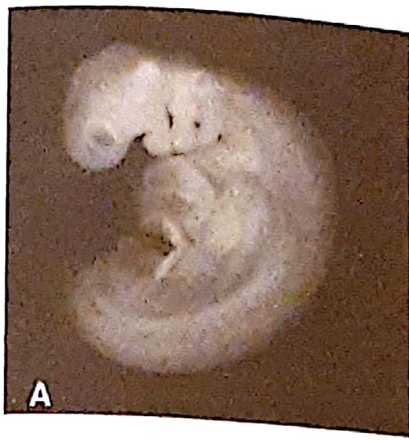




Anterior 3' ← High RA response      5' → Posterior Late Low RA response

**شکل ۲۰-۶** پیکان طرز قرارگیری ژن‌های هومئوباکس کلاس‌های *Antennapedia* (*ANT-C*) و *Bithorax* (*BX-C*) مگس سرکه و ژن‌های همولوگ محافظت شده همان کلاس‌ها را در انسان نشان می‌دهد. در حین تکامل (evolution) این ژن‌ها مضاعف و دو برابر شده‌اند، به طوری که در انسان چهار نسخه از آنها بر روی چهار کروموزوم متفاوت قرار گرفته‌اند. همولوژی بین ژن‌های مگس سرکه و ژن‌های هر خوشه ژنی انسانی با رنگ مشخص شده است. ژن‌های دارای شماره مشابه اما قرار گرفته بر روی کروموزوم‌های متفاوت، یک گروه پارالوگ را می‌سازند. همان طور که در دیاگرام‌های رویان مگس و موش نشان داده شده است، بیان ژن‌ها در جهت سری به دمی از انتهای ۳' (که زودتر بیان می‌شود) به ۵' (که دیرتر بیان می‌شود) است. اسید رتینوئیک (RA) بیان این ژن‌ها را تعدیل می‌کند. البته ژن‌هایی که در انتهای ۳' قرار دارند، به این ترکیب پاسخ بیشتری نشان می‌دهند.





**شبهه ۲۱-۶A.** نمای طرفی رویان ۲۸ سومیتی انسان. ویژگی‌های بیرونی اصلی، قوس‌های حلقی و سومیت‌ها هستند. به برآمدگی کبدی - پریکاردیال توجه کنید. **B.** همان رویان از زاویه متفاوت برای نشان دادن اندازه کیسه زرده.

جدول ۳-۶	
طول سر تا کفل (CRL) در ارتباط با سن تقریبی رویان برحسب هفته	
سن تقریبی (هفته)	CRL (میلی‌متر)
۵	۵-۸
۶	۱۰-۱۴
۷	۱۷-۲۲
۸	۲۸-۳۰

### ■ نمای خارجی در ماه دوم

در پایان هفته چهارم، وقتی رویان تقریباً ۲۸ سومیت دارد، ویژگی‌های اصلی خارجی رویان، سومیت‌ها و قوس‌های حلقی هستند (شکل ۲۱-۶). بنابراین سن رویان معمولاً با تعداد سومیت‌ها تعیین می‌شود (جدول ۲-۶). از آنجایی که شمارش سومیت‌ها در ماه دوم تکوین سخت می‌شود، سن رویان را با اندازه‌گیری طول سر تا کفل (CRL [crown-rump length]) تعیین و برحسب میلی‌متر بیان می‌کنند (جدول ۳-۶). CRL اندازه فرق جمجمه (vertex of the skull) تا نقطه وسط بین رأس کفل‌ها است.

در طول ماه دوم تکامل، ظاهر بیرونی رویان به واسطه افزایش اندازه سر و شکل‌گیری اندام‌ها، صورت، گوش‌ها، بینی و چشم‌ها تغییر می‌کند. با شروع هفته پنجم، اندام‌های فوقانی (forelimbs) و اندام‌های تحتانی (hind limbs) به شکل جوانه‌های پارویی شکل ظاهر می‌شوند (شکل ۲۲-۶). اندام‌های

بخش هومئو (homeodomain) هستند. یک خوشه مهم از ژن‌های تعیین‌کننده محور سری - دمی، مجموعه ژنی هومئوتیک *Hom-C* در مگس سرکه است. این ژن‌ها که حاوی کلاس‌های *Antennapedia* و *Bithorax* از ژن‌های هومئوتیک هستند، در یک کروموزوم منفرد به شکل یک واحد عملکردی طبقه‌بندی شده‌اند. بنابراین، ژن‌های تعیین‌کننده ساختارهای سری‌تر که در انتهای ۳' رشته DNA قرار گرفته‌اند، در ابتدا بیان می‌شوند و ژن‌های تنظیم‌کننده تکوین خلفی که در انتهای ۵' قرار گرفته‌اند، پس از آن بیان می‌شوند (شکل ۲۰-۶). این ژن‌ها در انسان محافظت شده‌اند (conserved)، به طوری که چهار کپی (*HOXA*, *HOXB*, *HOXC* و *HOXD*) از آنها وجود دارند که همانند ژن‌های مشابه مگس سرکه مرتب شده و بیان می‌شوند. بنابراین هر خوشه در کروموزومی جداگانه قرار دارد و ژن‌ها در هر گروه از ۱ تا ۱۳ شماره‌گذاری شده‌اند (شکل ۲۰-۶). ژن‌هایی با شماره مشابه (اما متعلق به خوشه‌های متفاوت) یک گروه پارالوگ مثل *HOXA4*, *HOXB4*, *HOXC4* و *HOXD4* می‌سازند. الگوی بیان این ژن‌ها براساس شواهدی که از آزمایشات *knockout* (که در آن موش‌هایی به وجود می‌آیند که یک ژن یا تعداد بیشتری از ژن‌ها وجود ندارند) به دست آمده‌اند، از فرضیه نقش این ژن‌ها در الگوی سر به دم مشتقات هر سه لایه زایا حمایت می‌کنند. برای مثال الگوی بیان دارای همپوشانی کد *HOX* در سومیت‌ها و مهره‌ها وجود دارد و ژن‌های قرار گرفته به سمت ۳' در هر خوشه در قطعات سری‌تر بیان شده و تکوین آنها را تنظیم می‌کند (شکل ۲۰-۶).

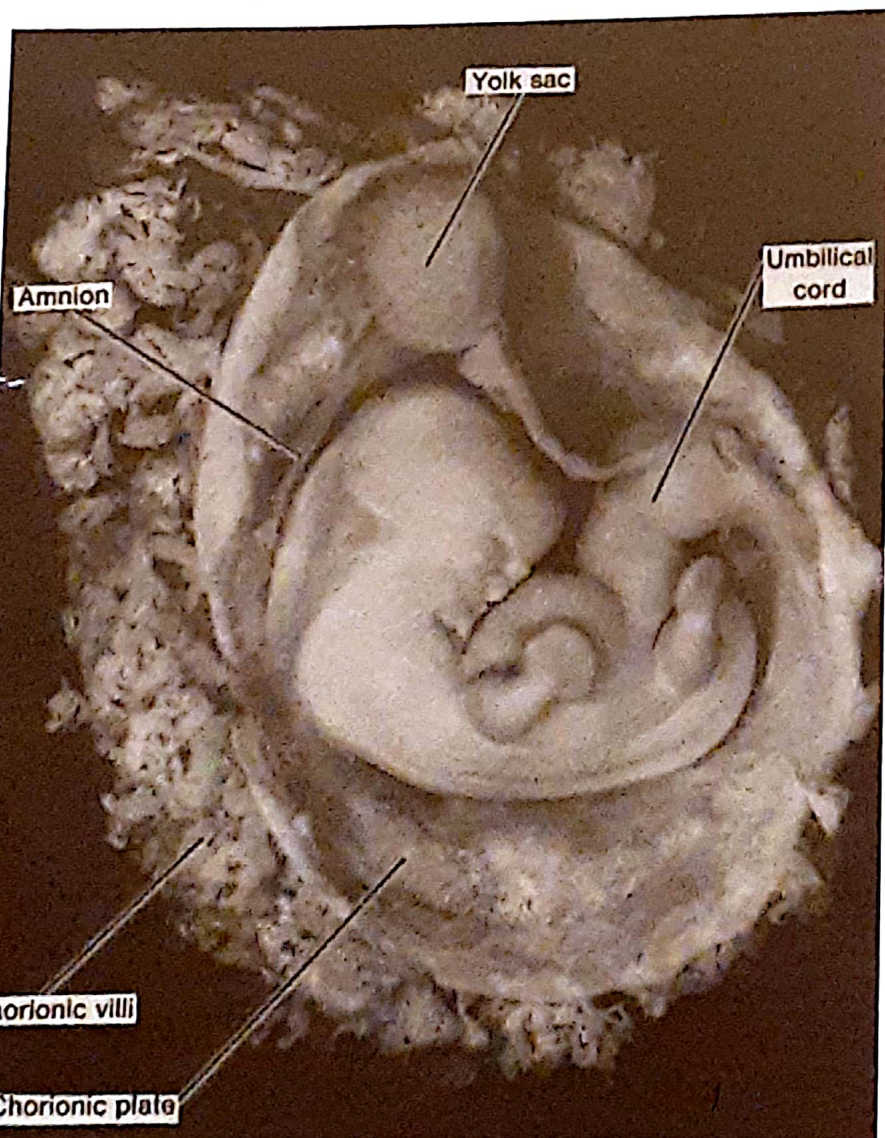


فوقانی در پشت برآمدگی پریکاردی و در سطح چهارمین سومیت گردنی تا اولین سومیت سینه‌ای قرار گرفته‌اند که این موقعیت عصب‌گیری آنها از شبکه بازویی (brachial plexus) را توجیه می‌کند. جوانه‌های اندام‌های تحتانی با اندکی تأخیر بلافاصله در پایین محل اتصال ساقه ناف در سطح سومیت‌های کمری و خاجی فوقانی ظاهر می‌شوند. با رشد بیشتر، بخش‌های انتهایی جوانه‌ها پهن می‌شوند و یک تنگی مدور آنها را از قطعه استوانه‌ای‌تر پروگزیمال جدا می‌کند (شکل ۲۳-۶). به زودی چهار ناودان شعاعی که پنج ناحیه نسبتاً ضخیم را از هم جدا می‌کنند، در بخش دیستال جوانه‌ها ظاهر می‌شوند که نشان‌دهنده نمای اولیه تشکیل انگشتان هستند (شکل ۲۳-۶).

این ناودان‌ها که تحت عنوان شعاع‌ها (rays) شناخته می‌شوند، ابتدا در ناحیه دست و اندکی بعد در پاها نیز ظاهر می‌گردند. تکوین اندام فوقانی از لحاظ زمانی اندکی جلوتر از اندام تحتانی پیش می‌رود. همزمان با تشکیل انگشتان دست و پا



**شکل ۲۲-۶** رویان انسان (CRL: ۹/۸ میلی‌متر، هفته پنجم) (۲۹/۹×). اندام‌های فوقانی پاره شکل هستند.

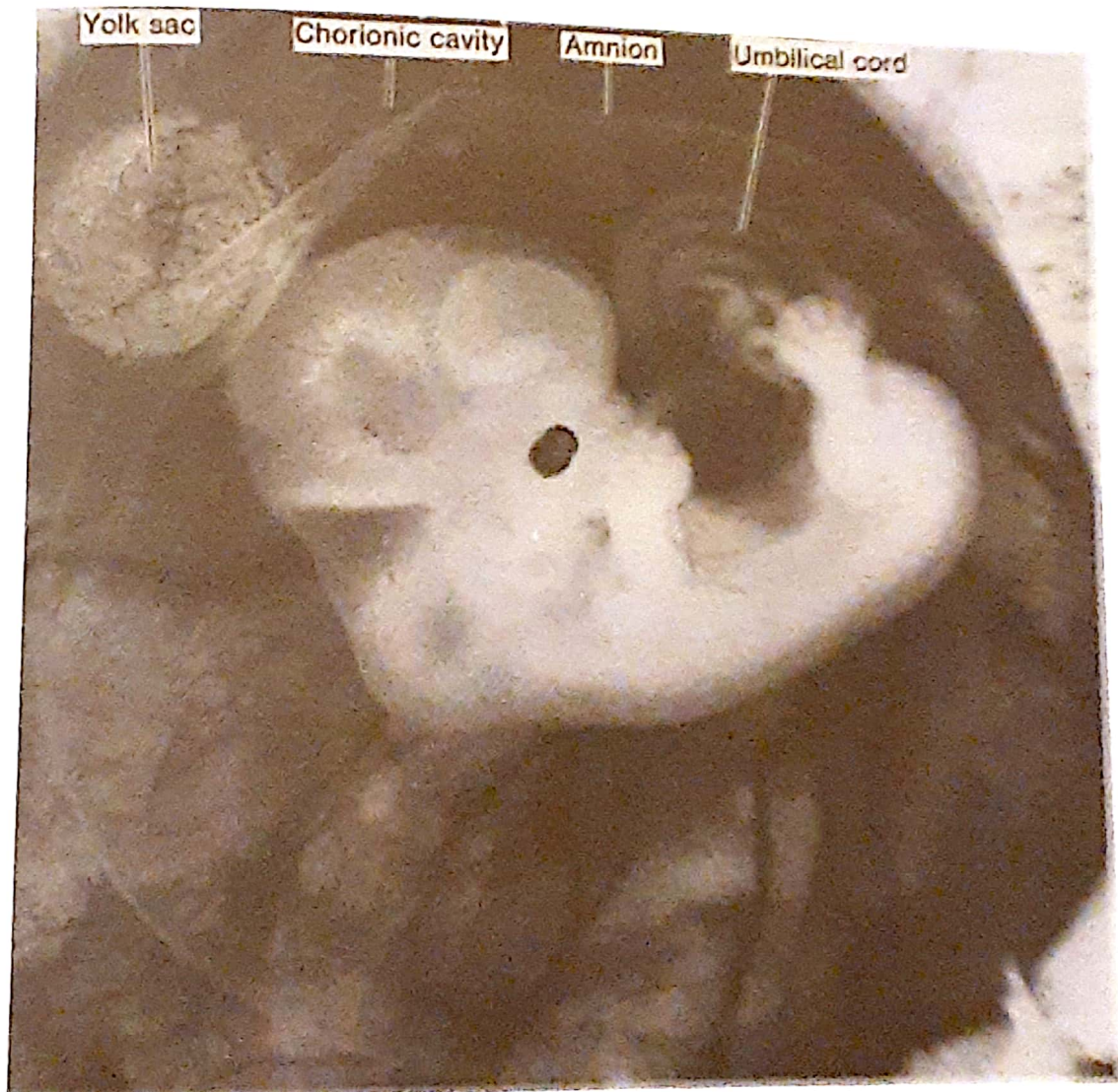


**شکل ۲۳-۶** رویان انسان (CRL: ۱۳ میلی‌متر، هفته ششم). کیسه زرده در حفره کوریونی قرار دارد.



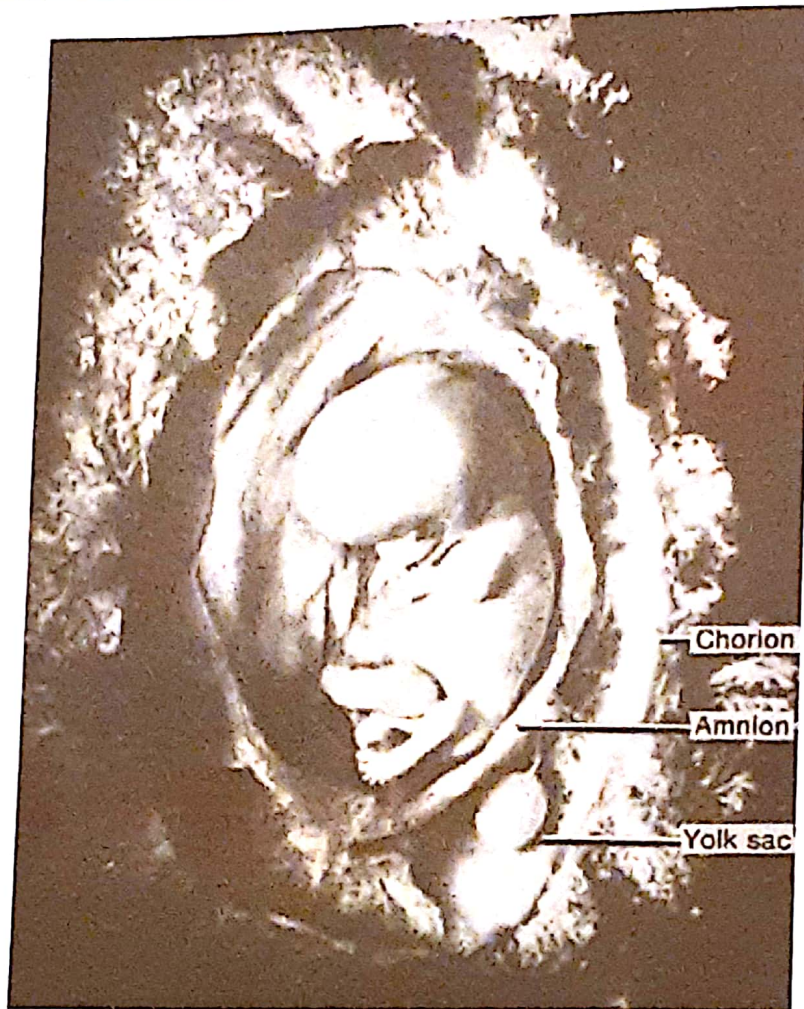
هشتم زمانی است که بیشترین نواقص مادرزادی ساختاری اصلی ایجاد می‌شوند. متأسفانه ممکن است در حین این دوره حیاتی، مادر از بارداری خود به خصوص در طول هفته‌های سوم و چهارم که رویان خیلی آسیب‌پذیرتر است، مطلع نباشد. در نتیجه ممکن است از عوامل مضر مثل سیگار کشیدن یا الکل پرهیز نکند. اطلاع از اتفاقات اصلی ارگان‌زایی برای مشخص کردن زمانی که یک نقص خاص ایجاد شده است و در نتیجه مشخص کردن دلایل احتمالی بدشکلی‌ها حائز اهمیت است (فصل ۹ را ببینید).

**نواقص مادرزادی**  
اصلی‌ترین ارگان‌ها و دستگاه‌های ارگان‌ها در طول هفته‌های سوم تا هشتم تکامل شکل می‌گیرند. به همین دلیل به این دوره (که برای تکوین طبیعی حیاتی است)، دوره ارگان‌زایی (organogenesis) یا رویان‌زایی (embryogenesis) گفته می‌شود. جمعیت‌های سلول‌های بنیادی (stem cells) هر یک از پیش‌سازهای ارگان‌ها را شکل می‌دهند و این سرهم‌کنش‌ها به آسیب‌های ژنتیکی و تأثیرات محیطی حساس هستند. بنابراین هفته سوم تا



**شکل ۲۲-۶** رویان انسان (CRL: ۲۱ میلی‌متر، هفته هفتم) (×۴). کیسه کوریونی باز است تا جنین در کیسه آمنیوتیک نشان داده شود. کیسه زرده، طناب نافی و عروق در صفحه کوریونی جفت به طور واضح قابل مشاهده هستند. به اندازه سر در مقایسه با بقیه بدن توجه کنید.





**شکل ۲۵-۶** رویان انسان (CRL: ۲۵ میلی‌متر، هفته‌های هفتم تا هشتم). کوریون و آمنیون باز شده‌اند. به اندازه سر، چشم، لاله گوش و انگشتان پا که به خوبی تکوین یافته‌اند، تورم طناب نافی در اثر قوس‌های روده‌ای و کیسه زرده در حفره کوریونی توجه کنید.

- اپی‌تلیوم حس گوش، بینی و چشم
  - پوست به همراه مو و ناخن
  - غدد هیپوفیز، پستانی و عرق و مینای دندان‌ها
- (شکل ۲۴-۶)، یک تنگی ثانویه بخش پروگزیمال جوانه‌ها را به دو قطعه تقسیم می‌کند، به طوری که سه بخش مشخص در اندام‌های تکوین یافته را می‌توان تشخیص داد (شکل ۲۵-۶).

### خلاصه

دوره رویانی که از هفته سوم تا هشتم تکوین طول می‌کشد، دوره‌ای است که در طول آن هر یک از سه لایه زایای اکتودرم، مزودرم و اندودرم، بافت‌ها و ارگان‌های خاص خود را تشکیل می‌دهند. در نتیجه تشکیل ارگان‌ها، ویژگی‌های اصلی نمای ظاهری بدن مشخص می‌شوند (جدول ۴-۶).

لایه زایای اکتودرم ارگان‌ها و ساختارهایی را تشکیل می‌دهد که ارتباط با جهان بیرون را برقرار می‌کنند:

- دستگاه عصبی مرکزی
- دستگاه عصبی محیطی

القای صفحه عصبی با غیرفعال شدن عامل رشد BMP4 تنظیم می‌شود. در ناحیه سری غیرفعال شدن این عامل توسط *chordin* و *noggin* مترشح از مزودرم پره‌کوردال، نوتوکورد و گره اولیه ایجاد می‌شود. WNT3a و FGF باعث غیر فعال شدن BMP4، در نواحی مغز خلفی و نخاع می‌شود. در صورت عدم وجود غیرفعال شدن BMP4 باعث تبدیل اکتودرم به اپی‌درم شکمی (ونترالیزه) شدن مزودرم جهت ایجاد مزودرم صفحه جانبی و بینابینی می‌شود. اجزاء مهم لایه زایای مزودرمی، مزودرم صفحه جانبی، بینابینی و کنار محوری هستند. مزودرم کنار محوری



جدول ۶-۳	خلاصه‌ای از حوادث اصلی در طول دوره رویانی	طول (mm)	شکل	ویژگی‌های اختصاصی
روزها	سومیت‌ها			
۱۴-۱۵	.	۰/۲	۶-۱۸	ظهور شیار اولیه
۱۶-۱۸	.	۰/۴	۶-۱۸B	روند تشکیل نوتوکورد آغاز می‌شود؛ ظهور سلول‌های خون‌ساز در کیسه زرده
۱۹-۲۰	.	۱-۲	۶-۲۸	مزودرم داخل رویانی در زیر اکتودرم سری پخش می‌شود؛ تشکیل شیار اولیه ادامه می‌یابد؛ تشکیل عروق نافی و چین‌های عصبی سری شروع می‌شود.
۲۰-۲۱	۱-۴	۲-۳	۶-۲۸B,C	چین‌های عصبی سری برجسته شده و ناودان عصبی عمیق‌تر می‌شود؛ رویان شروع به خم شدن می‌کند.
۲۲-۲۳	۵-۱۲	۳-۳/۵	۶-۳۸B,C	ادغام شدن چین‌های عصبی در ناحیه گردنی شروع می‌شود؛ سوراخ‌های عصبی سری و دمی باز باقی می‌مانند؛ قوس‌های احشایی ۱ و ۲ وجود دارند؛ لوله قلبی شروع به چین خوردن می‌کند.
۲۴-۲۵	۱۳-۲۰	۳-۴/۵	۶-۴	چین خوردگی سری - دمی در حال انجام است؛ سوراخ عصبی سری در حال بسته شدن است یا بسته شده است؛ وزیکل‌های بینایی شکل گرفته‌اند؛ پلاکودهای گوش ظاهر می‌شوند.
۲۶-۲۷	۲۱-۲۹	۳/۵-۵	۶-۴B	سوراخ عصبی دمی در حال بسته شدن است یا بسته شده است؛ جوانه‌های اندام فوقانی ظاهر می‌شوند؛ وجود سه جفت از قوس‌های احشایی
۲۸-۳۰	۳۰-۳۵	۴-۶	۶-۲۱A	چهارمین قوس احشایی شکل گرفته است؛ جوانه‌های اندام خلفی ظاهر می‌شوند؛ وزیکل گوش و پلاکود عدسی وجود دارد.
۳۱-۳۵		۷-۱۰	۶-۲۲	اندام‌های قدامی پارویی شکل هستند؛ حفرات بینی شکل گرفته‌اند؛ رویان نسبتاً شبیه حرف C است.
۳۶-۴۲		۹-۱۴	۶-۲۳	شعاع‌های انگشتی در صفحات دست و پا شکل گرفته‌اند؛ وزیکل‌های مغزی برجسته می‌شوند؛ لاله گوش در حال شکل‌گیری از تپه‌های لاله گوش است؛ فتق نافی شروع شده است.
۴۳-۴۹		۱۳-۲۲	۶-۲۴	پیگمانتاسیون (رنگدانه‌دار شدن) شبکیه دیده می‌شود؛ شعاع‌های انگشتی در حال جدا شدن هستند؛ نوک پستان‌ها و پلک‌ها شکل گرفته‌اند؛ برآمدگی‌های ماگزیلاری با برآمدگی‌های بینی داخلی با هم یکی می‌شوند تا لب فوقانی ایجاد شود؛ فتق نافی برجسته
۵۰-۵۶		۲۱-۳۱	۶-۲۵	اندام‌ها طویل می‌شوند؛ آرنج‌ها و زانوها خم می‌شوند؛ انگشتان دست و پا آزاد می‌شوند؛ صورت رویان بیشتر شبیه انسان می‌شود؛ دم ناپدید می‌شود؛ فتق نافی تا پایان ماه سوم باقی می‌ماند



شدن و ایجاد نواحی (چین‌های) سری و دمی می‌کنند. این نواحی باعث چین خوردن رویان و ایجاد حالت جینی می‌شود. همچنین در رویان چین‌های طرفی جدار بدن ایجاد می‌شوند که با رشد در جهت شکمی و متصل شدن به هم بدن را می‌بندند. در نتیجه این رشد و چین‌خوردگی، آمیون در جهت شکمی حرکت کرده و رویان درون حفره آمیونی قرار می‌گیرد (شکل ۱۷-۶). ارتباط با کیسه زرده و جفت به ترتیب از طریق مجرای زرده‌ای و طناب نافی حفظ می‌شود.

### پرسش‌ها

۱. فرآیند نورولاسیون را شرح دهید و در مورد مفاهیم چین‌های عصبی، لوله عصبی و بسته شدن لوله عصبی توضیح دهید. بسته شدن لوله عصبی از کجا شروع می‌شود و چگونه پیش می‌رود؟ این فرآیند در کدام هفته بارداری تکمیل می‌شود؟ اگر لوله عصبی در ناحیه سری بسته نشود، چه اتفاقی رخ می‌دهد؟ در ناحیه دمی چگونه؟ نقص لوله عصبی (NTD) چیست و چگونه می‌توان از آن پیشگیری نمود؟
۲. منشأ رویان‌شناسی سلول‌های ستیغ عصبی چیست؟ آیا منشأ آن اکتودرمی است یا مزودرمی یا اندودرمی؟ این سلول‌ها به کدام ساختارها تبدیل می‌شوند؟ کدام پروتئین در ابتدا مسئول القای آنها می‌باشد؟
۳. سومیت‌ها از کدام لایه زایا ساخته می‌شوند؟ چگونه سازمان‌دهی می‌شوند و چه بافت‌هایی را تشکیل می‌دهند؟
۴. دو راه تشکیل عروق خونی چیست؟ کدام عامل رشد در تشکیل اولیه سلول‌ها و عروق خونی نقش کلیدی دارد؟ چه نوع توموری حاصل تکثیر غیرطبیعی مویرگ‌ها است؟
۵. تقسیمات اصلی لوله گوارش اولیه چگونه است و کدام لایه زایا منشأ تشکیل این بخش‌ها می‌شود؟ کدام ساختارها ارتباط بین میان روده با کیسه زرده را برقرار می‌کنند؟ کدام غشاها انتهای سری و دمی لوله گوارش را می‌بندند؟
۶. چرا هفته‌های سوم تا هشتم امبریوژنریس (رویان‌زایی) در تکوین طبیعی مهم هستند و حساس‌ترین زمان برای القای نواقص ساختاری می‌باشند؟

سومیتومرها را ایجاد می‌کند. سومیتومرها مزانشیم سر را تشکیل می‌دهند و در قطعات پس‌سری و دمی به صورت سومیت سازمان‌دهی می‌شوند. سومیت‌ها به میوتوم (بافت عضلانی)، اسکلوئوتوم (غضروف و استخوان) و درماتوم (درم پوست) تبدیل می‌شوند که همه آنها بافت‌های حمایت‌کننده بدن هستند. پیام‌های تمایز سومیت‌ها از ساختارهای اطراف که شامل نوتوکورد، لوله عصبی و اپی‌درم هستند، ارسال می‌شوند. نوتوکورد و صفحه کفی لوله عصبی، SHH را ترشح می‌کنند که تشکیل اسکلوئوتوم را القا می‌کند.

دو ناحیه تشکیل دهنده عضله متمایز می‌شوند: یک ناحیه در بخش پشتی - داخلی سومیت توسط پروتئین‌های WNT مترشح از بخش پشتی لوله عصبی القا می‌شود. ناحیه دیگر در بخش شکمی - طرفی سومیت توسط ترکیب BMP4 و FGF مترشح از صفحه مزودرم صفحه جانبی و توسط پروتئین‌های WNT مترشح از اکتودرم پوشاننده آن، القا می‌گردد.

بخش میانی پشتی سومیت تحت تأثیر نوروتروفین ۳ (neurotrophin 3) که توسط لوله عصبی پشتی ترشح می‌شود، به درم تبدیل می‌گردد (شکل ۱۲-۶). دستگاه عروقی (قلب، شریان‌ها، وریدها، عروق لنفاوی و همه سلول‌های خونی و لنفی) نیز از مزودرم مشتق می‌شود. علاوه بر آن دستگاه ادراری - تناسلی (کلیه‌ها، گنادها و مجاری آنها [به جز مثانه]) نیز از مزودرم مشتق می‌شود. در نهایت، طحال و قشر (کورتکس) غدد فوق کلیه هم از مشتقات مزودرمی هستند.

لایه زایای اندودرم، اپی‌تلیوم آستر کننده لوله گوارش، مجرای تنفسی و مثانه را می‌سازد. همچنین این لایه پارانشیم تیروئید، پاراتیروئیدها، کبد و پانکراس را می‌سازد. اپی‌تلیوم آستر کننده حفره صماخی و لوله شنوایی نیز از لایه زایای اندودرمی مبدأ می‌گیرند.

الگوی سری - دمی محور رویانی توسط ژن‌های هومئوباکس تنظیم می‌شود. این ژن‌ها از ژن‌های محافظت شده (conserved) مگس سرکه در چهار خوشه (*HOXB, HOXA*) یافته‌اند. ژن‌های *HOXD* و *HOXC* بر روی چهار کروموزوم مختلف آرایش یافته‌اند. ژن‌های رو به انتهای ۳' کروموزوم، تکامل ساختارهای سری‌تر را کنترل و ژن‌های رو به انتهای ۵' تمایز ساختارهای خلفی‌تر را تنظیم می‌کنند. این ژن‌ها همراه با هم سازمان‌دهی مغز خلفی و محور رویان را تنظیم می‌کنند (شکل ۲۰-۶).

در نتیجه شکل‌گیری دستگاه‌ها و رشد سریع دستگاه عصبی مرکزی، صفحه رویانی که در ابتدا پهن است، شروع به طویل



## لوله گوارش و حفرات بدن

### ■ یک لوله بر روی لوله‌ای دیگر

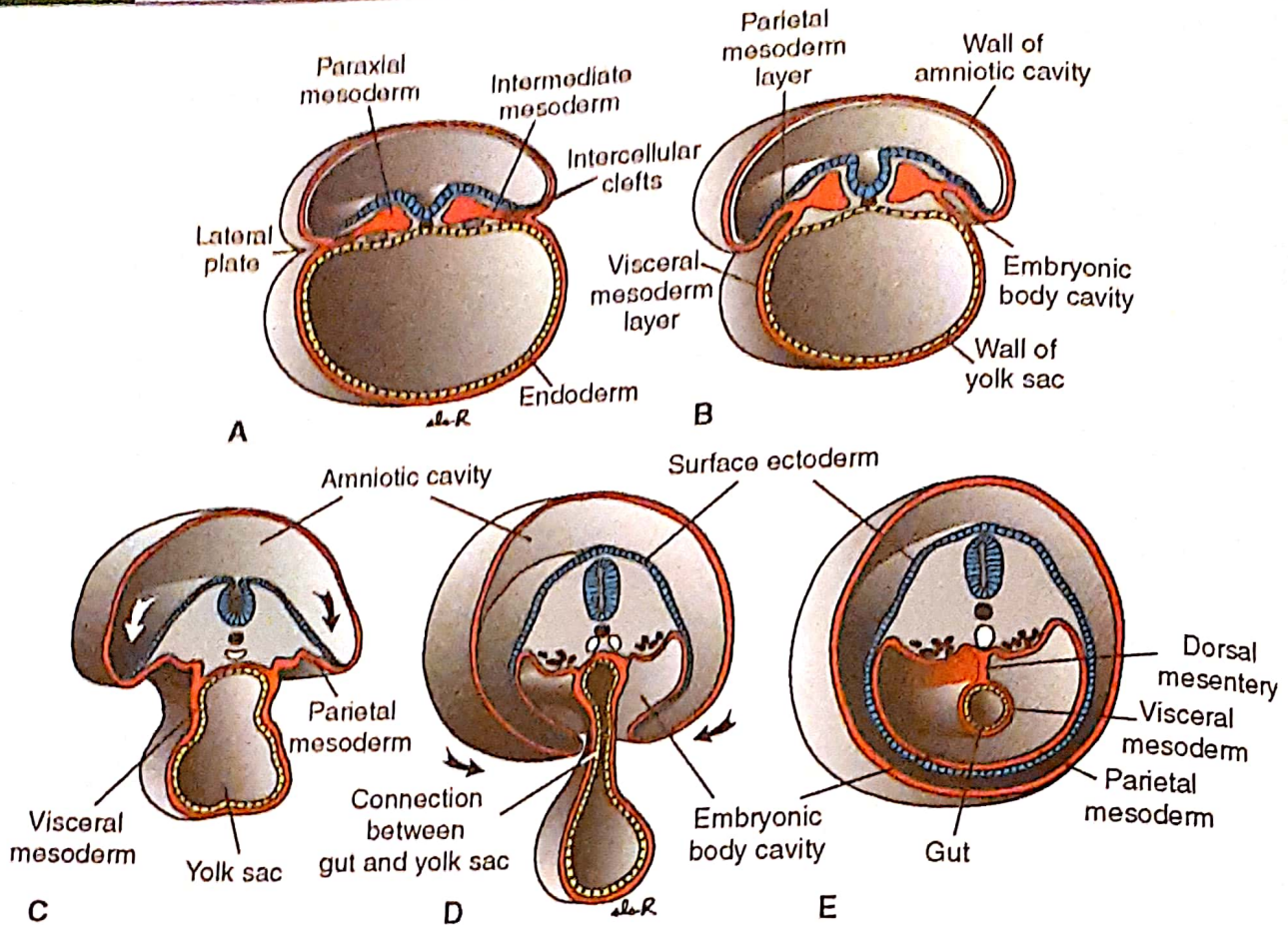
در طی هفته‌های سوم و چهارم، لایه رویی (اکتودرم) صفحه رویانی سه لایه، یک صفحه عصبی می‌سازد که پس از گود شدن تبدیل به لوله عصبی می‌شود. لوله عصبی نیز در طی روند **نورولاسیون**، مغز و نخاع را به وجود می‌آورد (فصل ۶ را ببینید). تقریباً در همین زمان لایه شکمی (اندودرم) نیز چین خورده و لوله گوارش را به وجود می‌آورد. در نتیجه رویان دارای دو لوله قرار گرفته بر روی یکدیگر می‌شود: لوله عصبی پشتی و لوله گوارش شکمی (شکل ۷-۱). لایه میانی (مزودرم) نیز این دو لوله را به یکدیگر متصل نگه می‌دارد و مزودرم صفحه جانبی شکافته شده و دو لایه احشایی (اسپلانکنیک) و جداری (سوماتیک) را به وجود می‌آورد. لایه احشایی در جهت شکمی چین خورده و به لوله گوارش متصل می‌شود؛ لایه جداری نیز به همراه اکتودرم پوشاننده (رویی) **چین‌های طرفی جدار بدن** (lateral body wall folds) را ایجاد می‌کنند. در هر طرف رویان یک چین طرفی وجود دارد و با حرکت در جهت شکمی در خط وسط به هم می‌رسند تا **جدار شکمی بدن** (ventral body wall) را ببندند (شکل ۷-۱). فضای بین لایه‌های احشایی و جداری مزودرم صفحه جانبی، **حفره اولیه بدن** (primitive body cavity) است. حفره اولیه بدن در مراحل اولیه تکامل یک حفره ممتد است و هنوز به نواحی پریکاردیال، پلورال (جنب) و شکمی - لگنی تقسیم نشده است.

### ■ تشکیل حفره بدن

در پایان هفته سوم، مزودرم داخل رویانی به سه بخش

مزودرم کنار محوری که سومیتومرها و سومیت‌ها (دارای نقش اصلی در تشکیل جمجمه و مهره‌ها هستند) را تشکیل می‌دهد، مزودرم بینابینی که دستگاه اداری - تناسلی را ایجاد می‌کند و مزودرم صفحه جانبی که در تشکیل حفره بدن شرکت می‌کند، تمایز می‌یابد (شکل ۷-۱). کمی پس از اینکه مزودرم صفحه جانبی به صورت یک لایه مزودرمی توپر درآمد، شکاف‌هایی در آن ایجاد می‌شود به طوری که این لایه توپر به ۲ بخش تقسیم می‌گردد (شکل ۷-۱B): (۱) **لایه جداری (سوماتیک)** مجاور اکتودرم سطحی که با لایه مزودرم جداری خارج رویانی روی آمنیون، در یک امتداد قرار می‌گیرد. به لایه جداری (سوماتیک) مزودرم صفحه جانبی و اکتودرم رویی، **سوماتوپلور** (somatopleure) گفته می‌شود. (۲) **لایه احشایی (اسپلانکنیک)** مجاور اندودرم تشکیل دهنده لوله گوارش که با لایه احشایی مزودرم خارج رویانی پوشاننده کیسه زرده در یک امتداد قرار می‌گیرد (شکل ۷-۱B). به لایه احشایی (اسپلانکنیک) مزودرم صفحه جانبی و اندودرم زیرین، **اسپلانکوپلور** (splanchnopleure) گفته می‌شود. فضای ایجاد شده بین دو لایه مزودرم صفحه جانبی، **حفره اولیه بدن** (primitive body cavity) را می‌سازد. در طول هفته چهارم، طرفین رویان شروع به رشد در جهت شکمی می‌کنند تا دو چین **طرفی جدار بدن** را تشکیل دهند (شکل ۷-۱B,C). این چین‌ها متشکل از لایه جداری مزودرم صفحه جانبی، اکتودرم روی آن و سلول‌هایی از سومیت‌های مجاور که با عبور از مرز سومیتی خارجی (**lateral somitic frontier**) به این مزودرم مهاجرت کرده‌اند، می‌باشند (فصل ۱۱ را ببینید). با پیشرفت این چین‌ها، لایه اندودرم نیز در جهت شکمی چین خورده و به هم نزدیک می‌شود تا لوله گوارش (**gut tube**) اولیه را تشکیل دهد (شکل





**شکل ۷-۱.** مقطع عرضی از یک رویان در مراحل مختلف بسته شدن لوله گوارش و جدار شکمی بدن. **A.** تقریباً در روز ۱۹ شکاف‌های بین سلولی در مزودرم صفحه جانبی مشاهده می‌شوند. **B.** در روز ۲۰ مزودرم صفحه جانبی به دو لایه جداری و احشایی آستر کننده حفره اولیه بدن (حفره داخل رویانی) تقسیم می‌شود. **C.** در روز ۲۱ همچنان حفره اولیه بدن (حفره داخل رویانی) ارتباط آزادانه‌ای با حفره خارج رویانی دارد. **D.** در روز ۲۴ چین‌های طرفی جدار بدن که از لایه جداری مزودرم صفحه جانبی و اکتودرم رویی تشکیل شده‌اند، در خط وسط به هم می‌رسند. **E.** در پایان هفته چهارم لایه مزودرم احشایی با لایه مزودرم جداری در یک امتداد قرار می‌گیرند تا مزانتر پشتی (dorsal mesentery) [یک غشای دو لایه] را به وجود بیاورند. مزانتر پشتی از انتهای دمی پیشین روده تا انتهای پسین روده کشیده شده است.

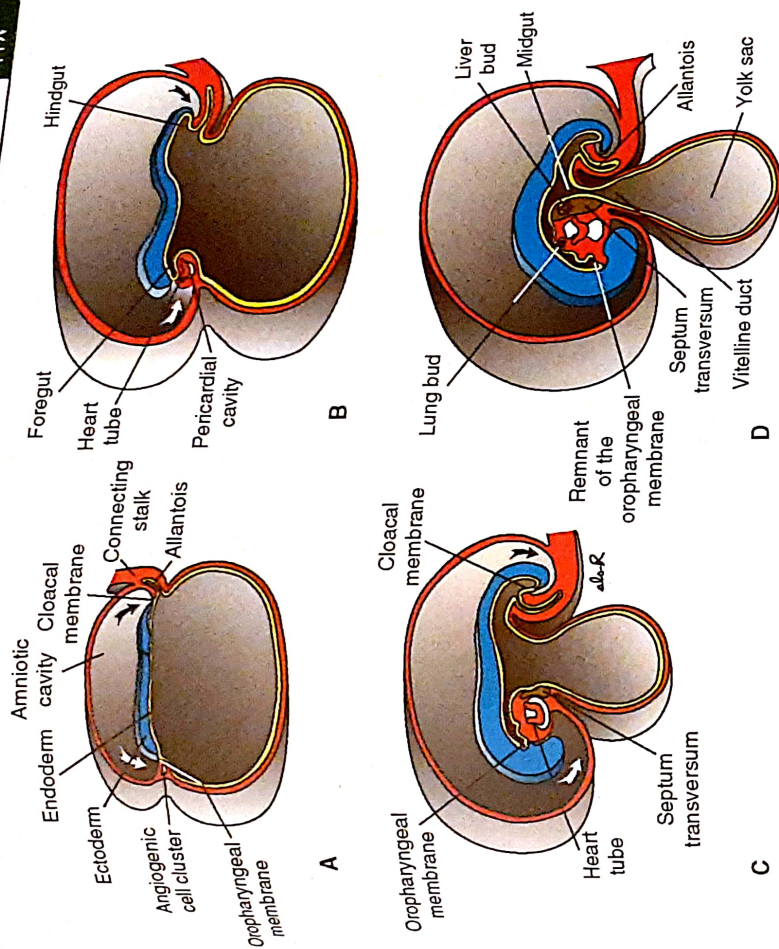
نافی بسیار نازک می‌شود (شکل ۱۶-۸) و بین ماه‌های دوم و سوم حاملگی در درون کیسه زرده تحلیل می‌رود [توجه کنید که در طی فرآیند تکوین حفره بدن و لوله گوارش، لایه جداری و احشایی مزودرم صفحه جانبی در محل اتصال لوله گوارش به جدار خلفی بدن در یک امتداد قرار می‌گیرند (شکل ۱۶-۷)].

### ■ غشاهای سروزی

برخی از سلول‌های لایه جداری مزودرم صفحه جانبی که جدار بدن حفره رویانی اولیه را آستر می‌کند، تبدیل به سلول‌های

(۷-۱D,E). تا انتهای هفته چهارم چین‌های طرفی جدار بدن در خط وسط به هم رسیده و درهم ادغام می‌شوند تا جدار شکمی بدن را ببندند (شکل ۷-۱C-E). این بسته شدن با رشد نواحی (چین‌های) سری و دمی نیز انجام می‌شود و باعث می‌شود تا رویان حالت جنینی (fetal position) خمیده را به خود بگیرد (شکل ۷-۲). بسته شدن جدار شکمی بدن به جز در ناحیه ساقه اتصال دهنده (طناب ناف آینه) به طور کامل انجام می‌شود. بسته شدن لوله گوارش نیز به جز در ناحیه ارتباط میان روده با کیسه زرده که مجرای زرده‌ای (مجرای کیسه زرده) را می‌سازد، کامل است (شکل ۷-۲D). این مجرا با ورود به طناب





شکل ۷-۲. مقاطع میساریتال رویان‌ها در مراحل مختلف تکوین که چین‌خوردگی‌های سری - دمی و تأثیر آنها بر روی موقعیت قلب، دیواره عرضی، کیسه زرده و آمنیون را نشان می‌دهند. توجه کنید که با پیش رفتن چین‌خوردگی، سوراخ لوله گوارش به درون کیسه زرده باریک می‌شود به طوری که یک اتصال نازک به نام مجرای زرده‌ای (مجرای کیسه زرده) بین میان روده و کیسه زرده باقی می‌ماند (D). به طور همزمان آمنیون در جهت شکمی حرکت کرده و حفره آمنیون تقریباً رویان را احاطه می‌کند. A. روز ۱۷. B. روز ۲۲. C. روز ۲۴. D. روز ۲۸. پیکان‌ها: چین‌خوردگی‌های سری و دمی.

مزوتلیومی شده و لایه جداری غشاهای سروزی (parietal layer of the serous membrane) می‌دهند که جدار بیرونی حفرات صفاقی (peritoneal)، جنبی (pleural) و پریکاردی (pericardial) را می‌پوشاند. به روش مشابهی برخی از سلول‌های لایه احشایی مزودرم صفحه جانبی، لایه احشایی غشاهای سروزی را تشکیل می‌دهند که این لایه ارگان‌های شکمی، ریه‌ها و قلب را می‌پوشاند (شکل ۷-۱۸). لایه‌های احشایی و جداری به صورت مزانتیر پشته‌ای (dorsal mesentery) در امتداد هم قرار می‌گیرند (شکل ۷-۱۹). این مزانتیر لوله گوارش را از جدار خلفی شکم در حفره

صفاقی آویزان نگه می‌دارد. مزانتیر پشته‌ای از حد تحتانی پیشین روده تا انتهای پسین روده امتداد دارد. مزانتیر شکمی (ventral mesentery) فقط از انتهای تحتانی پیشین روده تا بخش فوقانی دئودنوم امتداد دارد و در اثر نازک‌شدن دیواره عرضی (septum transversum) ایجاد شده است. دیواره عرضی یک بلوک مزودرمی است که بافت همبند درون کبد و تاندون مرکزی دیافراگم را می‌سازد (شکل‌های ۷-۲۵ و ۷-۲۶). این مزانتیرها، دو لایه صفاقی هستند که مسیری را برای عبور عروق خونی، اعصاب و لنفاتیک‌ها به ارگان‌ها فراهم می‌کنند.



## تکات بالینی

## نقایص جدار شکمی بدن

نقایص جدار شکمی بدن (ventral body wall defects) که در قفسه سینه، شکم و لگن دیده می‌شوند، قلب (اکتوپی قلب)، احشاء شکم (گاستروشیزی) و ریا ارگان‌های ادراری - تناسلی (اکستروفی مثانه یا کلوآک) را براساس مکان و اندازه ناهنجاری درگیر می‌کند. ناهنجاری‌های ایجاد شده به دلیل بسته‌شدن جدار شکمی بدن رخ می‌دهند و احتمالاً چین‌های طرفی جدار بدن پیشتر از چین‌های سرمی و دمی درگیر هستند. بنابراین یک یا هر دو چین طرفی جدار بدن در جهت شکمی پیشرفت نمی‌کنند و با ناهنجاری‌هایی در اتصال آنها در خط وسط وجود دارد. امفالوسل نیز یک نقص جدار شکمی بدن می‌باشد، اما علت اولیه آن مهار بسته‌شدن جدار بدن نیست بلکه زمانی اتفاق می‌افتد که بخشی از لوله گوارش پس از فتق طبیعی آن به دورن طناب نافی، به حفره شکمی برنمی‌گردد.

**اکتوپی قلب (ectopia cordis)** زمانی اتفاق می‌افتد که چین‌های طرفی جدار بدن در ناحیه قفسه سینه در خط وسط بسته نمی‌شوند. این مسأله باعث می‌شود قلب بیرون حفره بدن قرار بگیرد (شکل ۷-۳۸). گاهی اوقات نقص در بسته شدن از انتهای تحتانی استرونوم شروع شده و تا ناحیه فوقانی شکم کشیده می‌شود و طبیعی از ناهنجاری‌ها را ایجاد می‌کند که **پنتالوزی کانترل (Cantrell pentalogy)** نامیده می‌شود. این طیف شامل اکتوپی قلب، نقایص در ناحیه قدامی دیافراگم، عدم وجود پریکارد، نقایص در استرونوم و نقایص جدار شکم (شامل امفالوسل و گاستروشیزی) است. [دقت کنید که امفالوسلی که در پنتالوزی کانترل اتفاق می‌افتد، اولیه نیست بلکه ثانویه به نقص بسته‌شدن جدار بدن است. نقص در بسته‌شدن، اندازه حفره شکمی را کاهش می‌دهد و از بازگشت قوس‌های روده‌ای از طناب نافی جلوگیری می‌کند.]

**گاستروشیزی (gastroschisis)** زمانی اتفاق می‌افتد که جدار بدن در ناحیه شکمی بسته نشود (شکل ۷-۳۹). در نتیجه آن قوس روده‌ای به داخل حفره آمنیونی بیرون می‌زند و معمولاً در سمت راست ناف اتفاق می‌افتد. بروز گاستروشیزی در حال افزایش است (۳/۵ مورد از هر ۱۰,۰۰۰ تولد) و در نوزادانی که از مادران لاغر زیر ۲۰ سال به دنیا می‌آیند شایع‌تر است. این نقص به وسیله روش

اولتراسوند جنینی و افزایش میزان آلفا - فیتوپروتئین (AFP) در سرم مادر و منابع آمنیون قابل شناسایی است. گاستروشیزی با ناهنجاری‌های کروموزومی ارتباط ندارد. ولی نقایص دیگر در ۱۵ درصد موارد اتفاق می‌افتد. ممکن است قوس‌های روده بیرون زده به وسیله تماس با مایع آمنیون که اثر خورنده دارد و یا با چرخش به دور یکدیگر (ولولوس) و اشکال در جریان خونی، آسیب ببینند.

**اکستروفی مثانه یا کلوآک (bladder or cloacal exstrophy)** در اثر بسته‌شدن غیرطبیعی جدار بدن در ناحیه لگن ایجاد می‌شود. اکستروفی مثانه یک نقص بسته شدن با شدت کمتر در این ناحیه است که در آن فقط مثانه نمایان است (شکل ۷-۳۷). ممکن است در مردان پنیس درگیر شود و اهی سبادیاس (شکاف در پشت پنیس، فصل ۱۶ را ببینید) شایع است. اکستروفی کلوآک ناشی از نقص شدید بسته‌شدن جدار بدن در لگن است. به طوری که مثانه و رکتوم که از کلوآک مشتق می‌شوند (فصل ۱۶ را ببینید)، نمایان هستند (شکل ۷-۳۷).

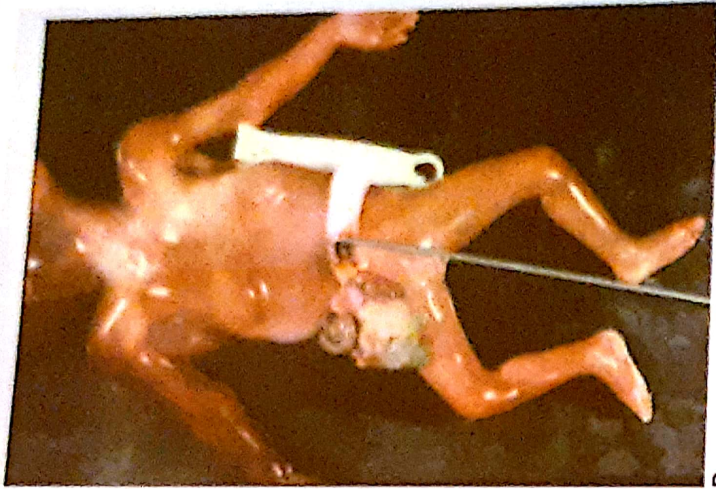
**امفالوسل (omphalocele)** نشان‌دهنده نوع دیگری از نقص جدار شکمی بدن است (شکل ۷-۴۰) که ناشی از نقص در بسته‌شدن جدار بدن نیست، بلکه زمانی به وجود می‌آید که بخشی از لوله گوارش (میان روده) که در طول هفته‌های ششم تا دهم به طور طبیعی وارد طناب نافی شده‌اند (فتق نافی فیزیولوژیک)، به حفره شکمی برگشته‌اند (فصل ۱۵ را ببینید). متعاقباً قوس‌های روده و سایر احشاء مثل کبد نیز ممکن است در این نقص بیرون بزنند. از آنجایی که طناب نافی به وسیله آمنیون پوشیده شده است، این فتق نیز توسط این لایه اپی تلیالی پوشیده می‌شود (در حالی که، قوس‌های روده در گاستروشیزی که مستقیماً از جدار شکم وارد حفره آمنیون شده‌اند، به وسیله آمنیون پوشیده نمی‌شوند). امفالوسل به نسبت ۲/۵ تولد در هر ۱۰,۰۰۰ تولد دیده می‌شود و با مرگ و میر بالا و ناهنجاری‌های شدید مثل ناهنجاری‌های قلبی و نقایص لوله عصبی همراه است. علاوه بر این، ناهنجاری‌های کروموزومی در ۱۵ درصد موارد امفالوسل دیده می‌شوند. همانند گاستروشیزی، در امفالوسل نیز میزان آلفا - فیتوپروتئین (AFP) افزایش می‌یابد.

000p  
meاره  
به  
تر  
و





A



B



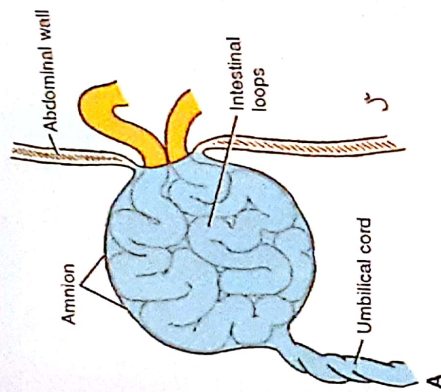
C



D

**شکل ۱۰-۳** مثالهایی از تقایس جدار شکمی بین نانی از نقص در بسته شدن جدار شکمی بدن. A. اکتونی قلب. قلب بیرون نشسته می آید و یک شکاف در جدار قفسه سینه وجود دارد. B. گاستروشیزی. روده ها از جدار شکمی بدن در سمت راست ناف بیرون زده اند و سمت راست ناف خارج بدن مقل این نقص است. C. اکتیونی مثله. بسته شدن در ناحیه لگن صورت نمی گیرد در مردان، این نقص معمولاً شامل شکاف در سطح پیش پش می باشد. D. اکتیونی کلیه. نقص شدید در بسته شدن که در آن بخش عمده ناحیه لگن می باشد و مثله، جفت های از راست روده (کولوم) و مجرای مندی (انال کانال) نمایان می شوند.





**شکل ۷-۴** مثال‌هایی از امفالوسل. این نقص زمانی اتفاق می‌افتد که قوس‌های روده که در طی هفته‌های ششم تا دهم حاملگی به طور طبیعی وارد طناب ناف شده‌اند (فتق نافی فیزیولوژیک) به حفره بدن برنمی‌گردند. A. این تصویر نشان‌دهنده قوس‌های روده‌ای بیرون زده در طناب ناف است که به حفره شکمی برگشته‌اند. روده داخل طناب ناف توسط آمینیون پوشیده شده است، زیرا این غشاء در حالت طبیعی بر سطح طناب ناف چین خورده و آن را می‌پوشاند. B. نوزاد مبتلا به امفالوسل. این نقص با ناهنجاری‌های بزرگ دیگر و ناهنجاری‌های کروموزومی همراه است.

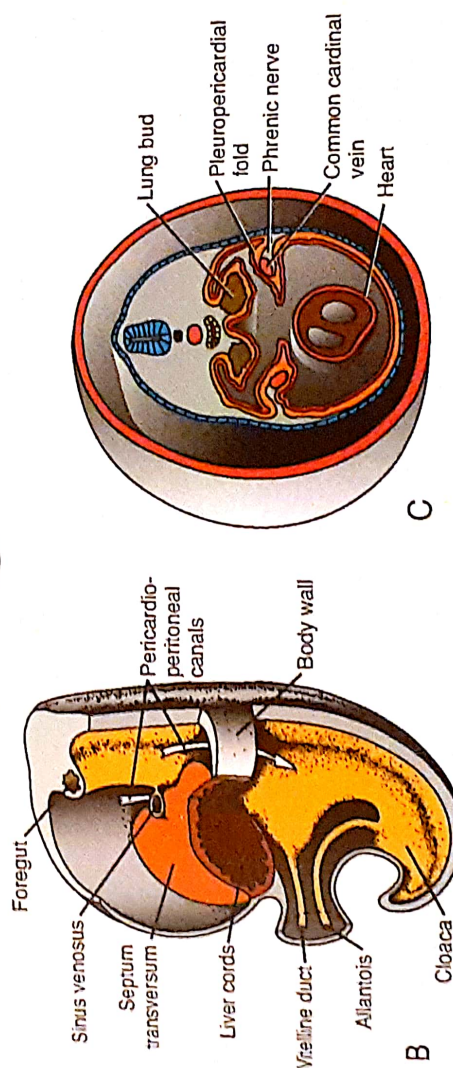
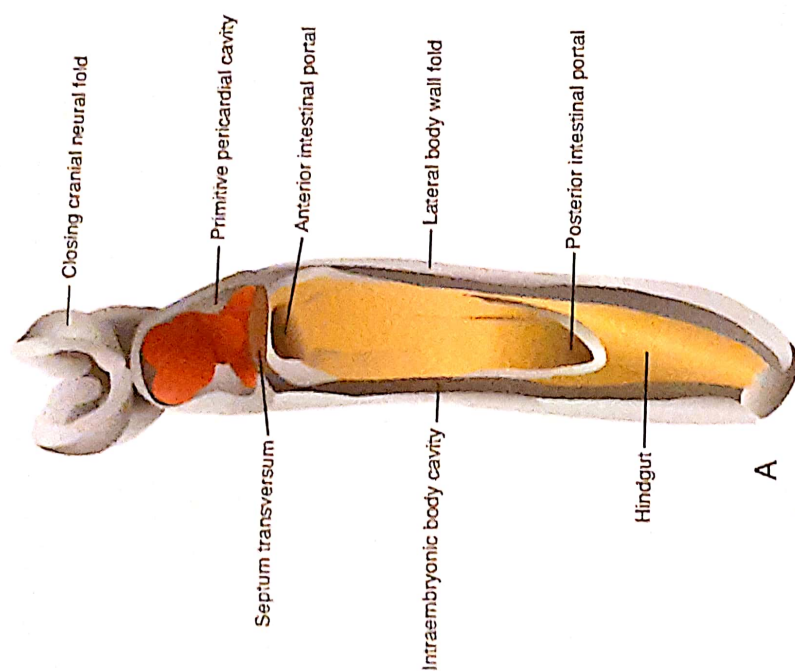
### ■ دیافراگم و حفره قفسه سینه

دیواره عرضی (septum transversum) صفحه ضمیمی از بافت مزودرم است که فضای بین حفره قفسه سینه و ساقه کیسه زرده را اشغال می‌کند (شکل ۷-۵A, B). دیواره عرضی از مزودرم احشایی (اسپلانکینیک) احاطه کننده قلب مشتق شده است. با رشد و خمیدگی انتهای سری رویان و ایجاد شدن موقعیت جنینی، دیواره عرضی در فاصله بین حفره قفسه سینه اولیه و حفره شکمی قرار می‌گیرد (شکل ۷-۲B, D). این دیواره حفرات قفسه سینه و شکم را به طور کامل از هم جدا نمی‌کند بلکه سوراخ‌های بزرگی به نام مجاری پریکاردی - صفاقی (pericardioperitoneal canals) در هر طرف پیشین روده باقی می‌مانند (شکل ۷-۵B).

زمانی که جوانه‌های ریوی (lung buds) شروع به رشد می‌کنند، در جهت دمی - طرفی در مجاری پریکاردی - صفاقی گسترش می‌یابند (شکل ۷-۵C). در اثر رشد سریع ریه‌ها، مجاری پریکاردی - صفاقی بسیار کوچک شده و ریه‌ها شروع به گسترش در مزانشیم جدار تنه در جهت پشتی، طرفی و شکمی می‌کنند (شکل ۷-۵C). گسترش طرفی و شکمی در خلف

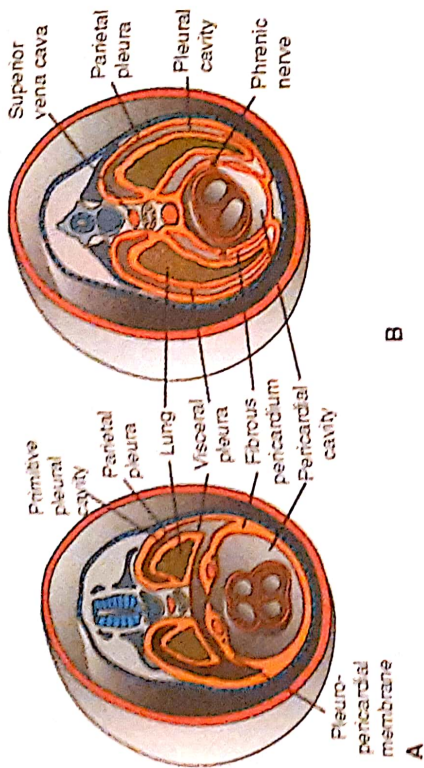
چین‌های جنینی - پریکاردی (pleuropericardial folds) انجام می‌شود. این چین‌ها در ابتدا به صورت ستیخ‌های کوچکی ظاهر می‌شوند که به داخل حفره قفسه سینه تقسیم نشده اولیه برآمده شده‌اند (شکل ۷-۵C). با گسترش ریه‌ها، مزودرم جدار بدن به دو جزء تقسیم می‌شود (شکل ۷-۶): (۱) جدار نهایی قفسه سینه و (۲) غشاهای جنینی - پریکاردی (pleuropericardial membranes) که گسترش یافتگی چین‌های جنینی - پریکاردی هستند. وریدهای کاردینال مشترک و اعصاب فرینک در داخل این غشاهای قرار دارند. نزول قلب و تغییر موقعیت‌های سینوس وریدی، باعث جابه‌جایی وریدهای کاردینال مشترک به سمت خط وسط و بیرون کشیده‌شدن غشاهای جنینی - پریکاردی به روشی مثل مزانتر اتفاق می‌افتد (شکل ۷-۶A). در نهایت این غشاهای یکدیگر و به ریشه ریه‌ها اتصال می‌یابند و حفره قفسه سینه را به حفره پریکاردی (pericardial cavity) نهایی و دو حفره جنینی (pleural cavity) تقسیم می‌کنند (شکل ۷-۶B). در فرد بالغ، غشاهای جنینی - پریکاردی، پریکارد لیفی (fibrous pericardium) را تشکیل می‌دهند.





**شکل ۵-۸.۷.** این تصویر نمای شکمی یک رومان ۲۴ روزه را نشان می‌دهد. لوله گوارش در حال بسته شدن است و ورودی‌های قدامی و خلفی رودها دیده می‌شوند. قلب در حفره جنینی - پریکاردی اولیه قرار دارد و توسط دیواره عرضی تا حدودی از حفره شکم جدا می‌شود. B. قسمتی از بدن جنین تقریباً پنج هفته‌ای. بخش‌هایی از چدار بدن و دیواره عرضی برداشته شده‌اند تا مجاری پریکاردی - صفای دیده شوند. به اندازه و ضخامت دیواره عرضی و طناب‌های کبدی که به داخل این دیواره نفوذ می‌کنند، توجه کنید. C. رشد جوانه‌های ربوی به داخل مجاری پریکاردی - صفای، به جنین‌های جنینی - پریکاردی توجه کنید.





**شکل ۸-۷-۶.** تبدیل مجاری پریکاری - حشراتی به حفرات جنب و تشکیل غشای جنبی - پریکاری به چین های جنبی - پریکاری که حاوی وريد کاردینال مشترک و عصب فرنیک هستند. توجه کنید میانشیم جدار بدن به غشاهای جنبی - پریکاری و جدار نهایی بدن تقسیم می شود. B. مقطع قفسه سینه بعد از اتصال چین های جنبی - پریکاری به یکدیگر و به قاعده ریه ها. به موقعیت عصب فرنیک که اکنون در پریکاریدایش قرار دارد توجه کنید وريد کاردینال مشترک راست به وريد اپوف فوقانی تبدیل می شود.

## ■ تشکیل دیافراگم

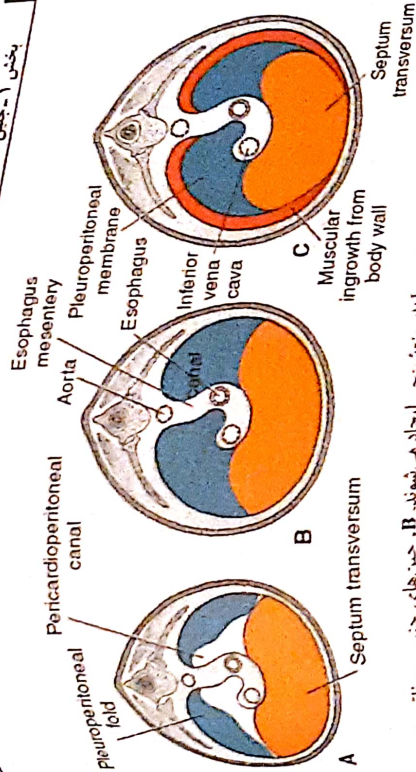
بنابراین دیافراگم از ساختارهای زیر ایجاد می شود:

- دیواره عرضی که تاندون مرکزی دیافراگم را تشکیل می دهد.
- دو غشای جنبی - حشراتی
- اجزاء عضلانی از سومیت های قطعه سه تا پنج گردنی
- میانشیم مری که ستون های (stura) دیافراگم را می سازد (شکل ۷-۷C).

در طی هفته چهارم، دیواره عرضی در مقابل سومیت های گردنی قرار دارند و اعصاب قطعات گردنی سوم، چهارم و پنجم نخاع به داخل این دیواره رشد می کنند در ابتدا این اعصاب که اعصاب فرنیک (phrenic nerves) نام دارند از طریق چین های جنبی - پریکاری و وارد دیواره عرضی می شوند (شکل ۷-۵B). به این ترتیب مشخص می شود که چرا اعصاب فروویک که دیافراگم را عصبدهی می کنند با گسترش ریه ها و نزول دیواره عرضی، از پریکارید لینی عبور می کنند (شکل ۷-۶). اگرچه در طی هفته چهارم، دیواره عرضی در مقابل قطعات گردنی قرار دارد اما در هفته ششم، دیافراگم در حال تشکیل در

اگرچه حفرات جنب از حفره پریکاری جدا هستند اما با حفره شکم (حشراتی) توسط مجاری پریکاری - حشراتی در ارتباط هستند (شکل ۷-۵B). در مراحل بعدی تکوین، ارتباط بین حفرات جنب و حشراتی آینده توسط چین های حشراتی شکل تحت عتبان چین های جنبی - حشراتی (pleuroperitoneal folds) بسته می شود این چین ها به درون انتهای دمی مجاری پریکاری - حشراتی برآمده می شوند (شکل ۷-۷A). به تدریج این چین ها در جهات داخلی و شکمی گسترش یافته و تا هفته هفتم به میانشیم مری و دیواره عرضی متصل می شوند (شکل ۷-۷B). بنابراین ارتباط بین بخش های جنبی و حشراتی حفره بدن به وسیله غشاهای جنبی - حشراتی بسته می شود. گسترش بیشتر حفرات جنبی نسبت به میانشیم جدار تنه یک حاشیه محیطی (peripheral rim) را به غشاهای جنبی - حشراتی اضافه می کند (شکل ۷-۷C). زمانی که این حاشیه ایجاد شد، میوبلاست هایی که از سومیت های قطعات سه الی پنج گردنی (C3-C5) منشأ می گیرند به داخل غشاهای نفوذ می کنند تا بخش عضلانی دیافراگم را تشکیل دهند.





**شکل ۷-۷:** تشکیل دیافراگم. A. چین‌های جنینی - صفاتی در آغاز هفته پنجم ایجاد می‌شوند. B. چین‌های جنینی - صفاتی در آغاز هفته پنجم ایجاد می‌شوند. C. مقطع عرضی در ماه چهارم تشکیل یک حاشیه انتهایی برای دیافراگم، محفظه حفره می‌شوند و حفره قفسه سینه را از حفره شکم جدا می‌کنند. C. مقطع عرضی در ماه چهارم تشکیل یک حاشیه انتهایی برای دیافراگم، محفظه حفره می‌شوند و حفره قفسه سینه را از حفره شکم جدا می‌کنند.

می‌خورد و با اتصال در خط وسط به هم، به جز در محل اتصال دهنده، حفره بدن مسدود می‌گردد (شکل‌های ۷-۱ و ۷-۲). در این محل لوله گوارش توسط مجرای کیسه زرد (مجرای زردهای) به کیسه زرد متصل باقی می‌ماند. مجرای چین‌های جدار طرفی بدن، آمیون را همراه با خود حمل می‌کند. به طوری که آمیون رویان را احاطه کرده و بر روی ساقه‌های دهنده هم کشیده می‌شود. ساقه اتصال دهنده، طناب نالی خواهد ساخت (شکل‌های ۷-۱D و ۷-۲D). تقص در بستن جدار شکمی بدن منجر به نقایص جدار شکمی بدن مثل قی نابیجا، گاستروشیزی و اکسترونی مثانه و کلوآک می‌گردد (شکل ۷-۳).

مزودرم جدار، لایه جدار غشاهای سرزری را تشکیل می‌دهد. این لایه سطح (جدار) بیرونی حفرات صفاتی، جنین پرکاری را می‌پوشاند. لایه احشایی، لایه احشایی نخلی سرزری را ایجاد می‌کند که ارگان‌های شکم، ریه‌ها و قلب را می‌پوشاند. این دو لایه در محل ریشه اتصال هر یک از اندام به جدار حفرات مخصوص به خود، با هم در یک امتداد قرار می‌گیرند (این ارتباط همانند حالتی است که انگشتی [ارگان] به داخل یک بادکنک فشرده می‌شود. در این حالت لایه‌ای از اطراف انگشت [ارگان] است، لایه احشایی و بقیه بادکنک به جدار یا سوماتیک می‌شود. فاصله بین این دو هم حفره اولیه بدن است. هر دو لایه بادکنک در قاعده (ریشه) انگشت به هم

سطح سوماتیک‌های سینه‌ای قرار می‌گیرد. جابجایی و تغییر موقعیت دیافراگم به علت رشد سریع بخش پشتی رویان (ستون مهره‌ای) در مقایسه با بخش شکمی آن صورت می‌گیرد. در شروع ماه سوم، برخی از نوارهای پشتی دیافراگم از سطح مهره اول کمری منشأ می‌گیرند. اعصاب فرینک عصب‌دهی حسی و حرکتی دیافراگم را بر عهده می‌گیرند. از آنجایی که محفظه‌ترین بخش دیافراگم از مزانشیم جدار قفسه سینه مشتق می‌شود، برخی از اعصاب بین دنده‌ای (سینه‌ای) تختانی، رشته‌های حسی خود را به بخش محفظه دیافراگم می‌فرستند.

## خلاصه

در پایان هفته سوم، لوله عصبی در پشت برجسته شده و بسته می‌شود. در همین زمان لوله گوارش نیز خمیده و در سطح شکمی بسته شده و یک لوله دیگر در زیر لوله عصبی تشکیل می‌شود. مزودرم این دو لوله را به هم متصل نگه می‌دارد. مزودرم صفحه جانبی شکافته شده و دو لایه احشایی (اسپلانیک) [همراه با لوله گوارش] و لایه جدار (سوماتیک) [که به همراه اکودرم روی چین‌های طرفی جدار بدن را تشکیل می‌دهد] ایجاد می‌کند. فضای بین لایه‌های احشایی و جدار مزودرم صفحه جانبی، حفره اولیه بدن نام دارد (شکل ۷-۱). جدار طرفی بدن در جهت شکمی چین

تکامل

فتق‌ها:

فتق د

ernia)

(۱ مو)

می‌شو

مجار:

حالت

به هم

می‌ده

موا:

قوسر

سینه

به س

طود

تقد

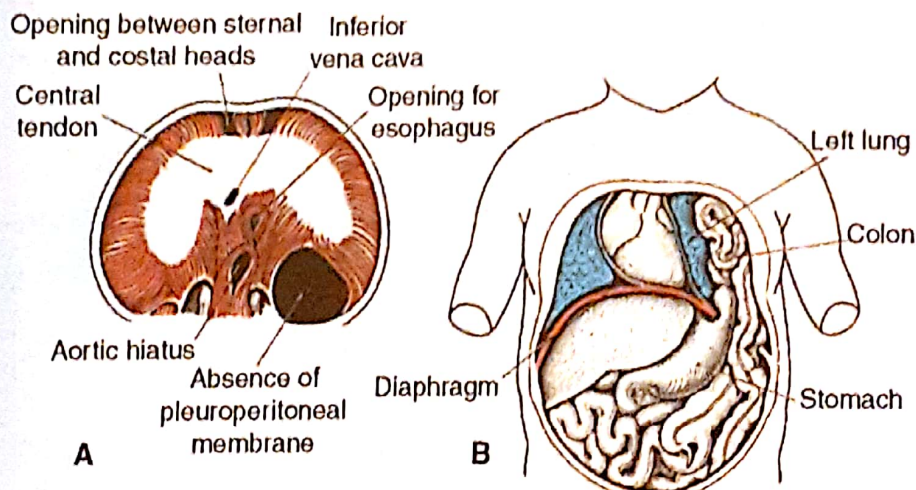


## فتق‌های دیافراگمی

**فتق دیافراگمی مادرزادی (congenital diaphragmatic hernia)** یکی از ناهنجاری‌های خیلی شایع در نوزادان است (۱ مورد در هر ۲۰۰۰ تولد) و بیشتر به این علت ایجاد می‌شود که یک یا هر دو غشاء جنبی - صفاقی نمی‌توانند مجاری پریکاردی - صفاقی را ببندند (شکل ۸-۷). در این حالت حفرات صفاقی و جنب در امتداد دیواره خلفی بدن، به هم راه پیدا می‌کنند. این نقص به احشاء شکمی اجازه می‌دهد تا وارد حفره جنب شوند. در ۸۵ الی ۹۰ درصد موارد فتق در سمت چپ اتفاق می‌افتد و ممکن است قوس‌های روده‌ای، معده، طحال و بخشی از کبد وارد قفسه سینه شوند (شکل ۸-۷). احشاء شکم در قفسه سینه قلب را به سمت جلو رانده و ریه‌ها را تحت فشار قرار می‌دهند، به طوری که ریه‌ها معمولاً دچار هیپوپلازی می‌شوند. یک نقص بزرگ با میزان مرگ بالا (۷۵ درصد) در اثر هیپوپلازی

و نقص عملکرد ریوی نیز وجود دارد. گاهی اوقات بخش کوچکی از رشته‌های عضلانی دیافراگم تکوین نمی‌یابد و ممکن است فتق تا چند سال اول زندگی تشخیص داده نشود. چنین نقصی معمولاً در بخش قدامی دیافراگم اتفاق می‌افتد و فتق اطراف جناغی (parasternal hernia) نامیده می‌شود. ممکن است کیسه صفاقی کوچکی که حاوی قوس‌های روده‌ای است، از بین بخش‌های استرنال (جناغی) و دنده‌ای دیافراگم وارد قفسه سینه شود (شکل ۸-۷).

**نوع دیگری از فتق دیافراگمی، فتق مروی (esophageal hernia)** است که به علت کوتاه بودن مادرزادی مروی ایجاد می‌شود. بخش‌های فوقانی معده در قفسه سینه باقی می‌مانند و معده در سطح دیافراگم تحت فشار قرار می‌گیرد.



**شکل ۸-۷. فتق دیافراگمی مادرزادی. A.** سطح شکمی دیافراگم که نقص بزرگی را در غشای جنبی - صفاقی نشان می‌دهد. **B.** فتق قوس‌های روده‌ای و بخشی از معده به داخل حفره جنب چپ. قلب و میان سینه (مדיاستینوم) معمولاً به سمت راست رانده شده و ریه چپ تحت فشار قرار می‌گیرد. **C.** تصویر رادیوگراف از نوزادی با یک نقص بزرگ در سمت چپ دیافراگم. احشاء شکم از طریق این شکاف وارد قفسه سینه شده‌اند.



## پرسش‌ها

۱. یک نوزاد تازه متولد شده، نمی‌توانست نفس بکشد و بلافاصله مرد. اتوپسی نشان داد که نقص دیافراگمی وسیعی در سمت چپ وجود دارد و معده و روده‌ها سمت چپ قفسه سینه را اشغال کرده‌اند. هر دو ریه به شدت هاپیوپلاستیک بودند. منشأ جنین‌شناسی این نقص چیست؟
۲. کودکی با نقص بزرگی در کنار ناف خود متولد شده است. بخش عمده روده کوچک و روده بزرگ از این سوراخ بیرون زده و توسط آمنیون پوشیده شده‌اند. منشأ جنین‌شناسی این ناهنجاری چیست و آیا باید نگران این بود که بدشکلی‌های دیگری نیز ممکن است وجود داشته باشند؟
۳. توضیح دهید چرا عصب فرنیک که عصب‌دهی حسی و حرکتی دیافراگم را بر عهده دارد، از قطعات گردنی منشأ می‌گیرد در حالی که دیافراگم در قفسه سینه قرار دارد. این عصب از کدام قطعات گردنی منشأ می‌گیرد؟

می‌رسند. در لوله گوارش، این لایه‌ها صفاق را می‌سازند که در برخی نواحی تحت عنوان مزانتراها (صفاق دو لایه) بخش‌هایی از روده را از جدار بدن اویزان نگه می‌دارد (شکل ۷-۱E). مزانتراها مسیری برای عبور عروق، اعصاب و لنفاتیک به ارگان‌ها است. در ابتدا لوله گوارش از انتهای تحتانی پیشین روده تا انتهای پسین روده، توسط مزانتر پشتی از جدار پشتی بدن اویزان نگه داشته می‌شود (شکل ۷-۱E). مزانتر شکمی که از دیواره عرضی مشتق می‌شود، فقط در بخش تحتانی مری، معده و بخش فوقانی دئودنوم وجود دارد (فصل ۱۵ را ببینید).

دیافراگم حفره بدن را به حفره قفسه سینه و حفره صفاقی تقسیم می‌کند. دیافراگم از ۴ جزء تشکیل می‌شود: (۱) دیواره عرضی (تاندون مرکزی)، (۲) غشاهای جنبی - صفاقی، (۳) مزانتر پشتی مری و (۴) اجزاء عضلانی سومیت‌های گردنی سه الی پنج (C3-C5) جدار تنه (شکل ۷-۷). از آنجایی که دیواره عرضی به طور اولیه مقابل قطعات گردنی سه تا پنج قرار داشته و سلول‌های عضلانی دیافراگم از سومیت‌های این قطعات منشأ می‌گیرند، عصب فرنیک نیز از این قطعات نخاعی (C3، C4 و C5 دیافراگم را عصب‌دهی می‌کنند) منشأ می‌گیرد. فتق‌های دیافراگمی مادرزادی که به علت نقص غشای جنبی - صفاقی در سمت چپ رخ می‌دهند، شایع هستند.

حفره قفسه سینه، توسط غشاهای جنبی - پریکاردی به حفره پریکارد و دو حفره جنب (برای ریه‌ها) تقسیم می‌شود (شکل ۶-۷).



## تکوین جنین

به دوره زمانی از آغاز هفته نهم تا تولد، دوره جنینی (fetal period) گفته می شود که در آن بلوغ بافت ها و ارگان ها و رشد سریع بدن رخ می دهد. طول جنین معمولاً با طول سر تا کفل (crown-rump length [CRL]) [ارتفاع نشسته] یا طول سر تا پاشنه (crown-heel length [CHL]) [اندازه فرق جمجمه (vertex) تا پاشنه یا ارتفاع ایستاده] تعیین می شود. این اندازه ها به سانتی متر و سن جنین به هفته یا ماه بیان می شود (جدول ۸-۱). رشد طولی به خصوص در ماه های سوم، چهارم و پنجم بیشتر است در حالی که افزایش وزن بیشتر در ۲ ماه آخر بارداری اتفاق می افتد. به طور کلی، طول بارداری ۲۸۰ روز یا ۴۰ هفته بعد از وقوع آخرین خونریزی قاعدگی طبیعی (last normal menstrual period: LNMP) یا به طور دقیق تر ۲۶۶ روز یا ۳۸ هفته بعد از لقاح در نظر گرفته می شود. در ادامه بحث سن از زمان لقاح محاسبه و به هفته یا ماه بیان خواهد شد.

## تغییرات ماهانه

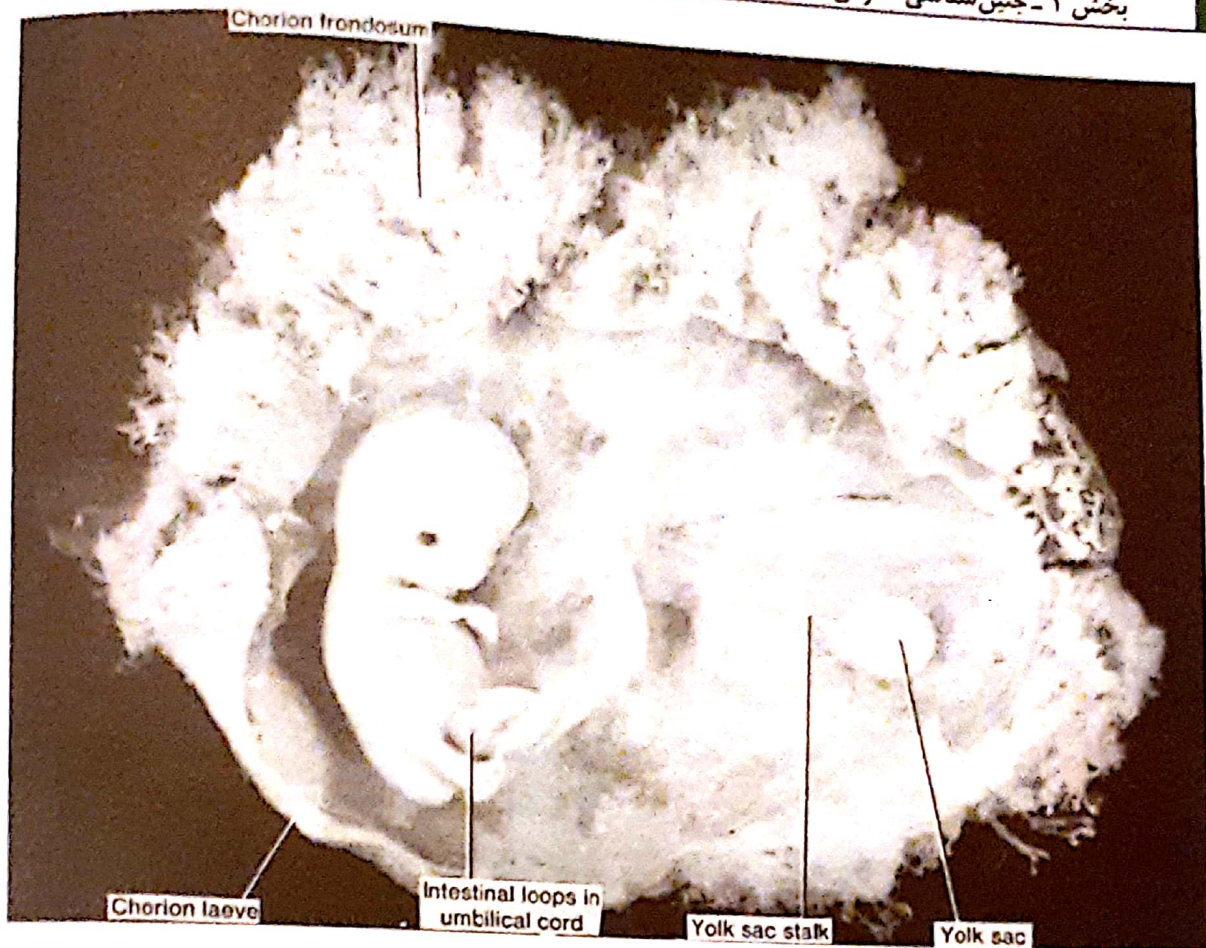
یکی از بارزترین تغییرات حاصله در طی دوره جنینی کاهش نسبتاً آهسته رشد سر در مقایسه با بقیه بدن است. در شروع ماه سوم، سر تقریباً نیمی از CRL را شامل می شود (شکل های ۸-۱ و ۸-۲). با شروع ماه پنجم، اندازه سر حدود یک سوم CHL و در زمان تولد تقریباً CHL است (شکل ۸-۲). بنابراین با گذشت زمان رشد بدن سریع تر، اما رشد سر آهسته تر می شود. در ماه سوم، صورت ظاهری انسانی پیدا می کند (شکل های ۸-۳ و ۸-۴). چشم ها که ابتدا در طرفین قرار گرفته اند به نمای قدامی

جدول ۸-۱	رشد قدی و وزنی در طول دوره جنینی	
سن (هفته)	CRL (cm)	وزن (g)
۹-۱۲	۵-۸	۱۰-۴۵
۱۳-۱۶	۹-۱۴	۶۰-۲۰۰
۱۷-۲۰	۱۵-۱۹	۲۵۰-۴۵۰
۲۱-۲۴	۲۰-۲۳	۵۰۰-۸۲۰
۲۵-۲۸	۲۴-۲۷	۹۰۰-۱۳۰۰
۲۹-۳۲	۲۸-۳۰	۱۴۰۰-۲۱۰۰
۳۳-۳۶	۳۱-۳۴	۲۲۰۰-۲۹۰۰
۳۷-۳۸	۳۵-۳۶	۳۰۰۰-۳۴۰۰

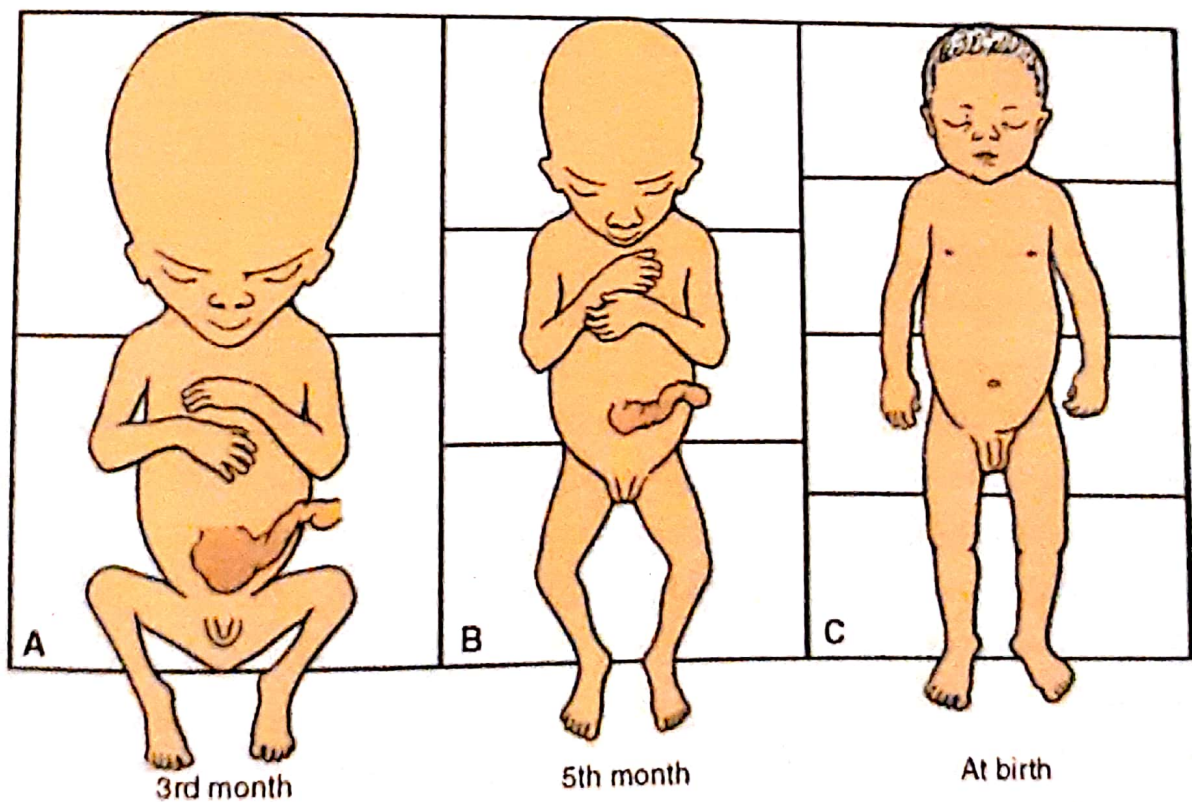
CRL: crown-rump length

صورت حرکت می کنند و گوش ها نزدیک تر به وضعیت نهایی خود در طرفین سر قرار می گیرند (شکل ۸-۳). اندام ها به طول نسبی خود در مقایسه با بقیه بدن می رسند، با وجود این اندام های تحتانی هنوز اندکی کوتاه تر هستند و تکوین آنها در مقایسه با اندام های فوقانی کمتر است. مراکز استخوان سازی اولیه (primary ossification centers) در هفته دوازدهم در استخوان های بلند و جمجمه وجود دارند. همچنین تا هفته دوازدهم دستگاه تناسلی خارجی تا حدی تکامل می یابد به طوری که می توان جنسیت جنین را با معاینه خارجی (اولتراسونوگرافی) مشخص کرد. در طول هفته ششم، قوس های روده ای یک برآمدگی یا تورم (فتق) در طناب نافی ایجاد می کنند، اما در هفته دوازدهم قوس ها به داخل حفره شکمی باز می گردند. در پایان ماه سوم، می توان اعمال رفلکسی را در جنین های سقط شده مشاهده کرد که نشان دهنده فعالیت





**شکل ۸-۱** جنین ۹ هفته‌ای. به اندازه بزرگ سر در مقایسه با بقیه بدن توجه کنید. کیسه زرده و مجرای زرده‌ای طولی در حفره کوریونی دیده می‌شوند. به طناب نافی و فتق قوس‌های رودهای توجه کنید. یک سمت کوریون پرزهای فراوانی دارد (کوریون پرزدار) در حالی که سمت دیگر تقریباً صاف است (کوریون بدون پرز یا صاف).



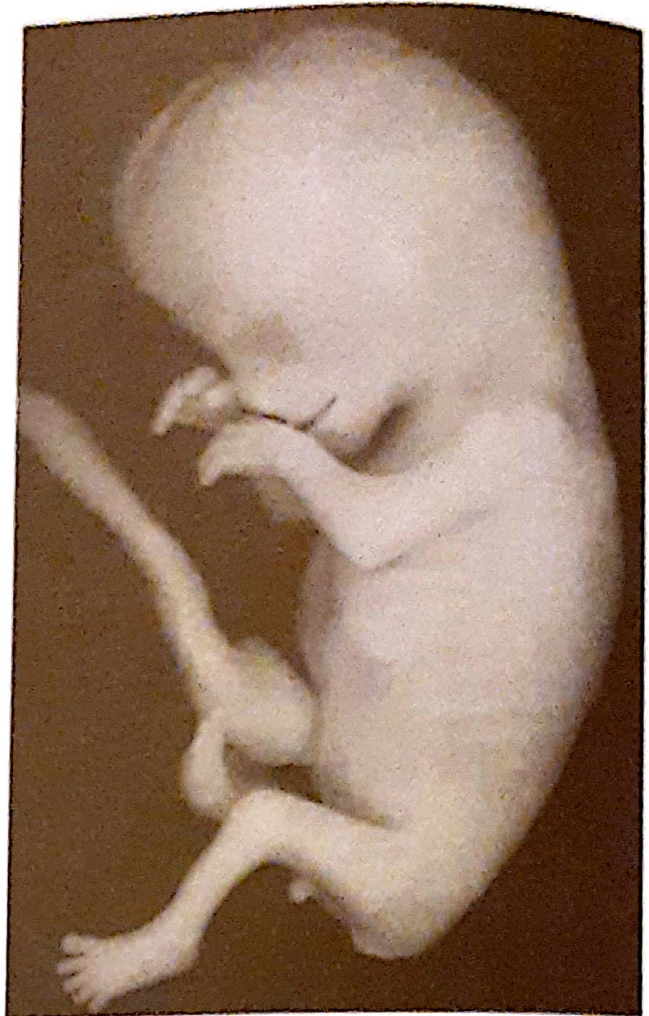
**شکل ۸-۲** اندازه سر نسبت به بقیه بدن در مراحل مختلف تکوین.





**شکل ۸-۴** جنین ۱۲ هفته‌ای در رحم. به پوست بسیار نازک و غروق خونی زیرین توجه کنید. صورت همه ویژگی‌های انسانی را دارد اما گوش‌ها هنوز به صورت اولیه هستند. حرکات در این زمان شروع می‌شوند، اما معمولاً مادر آنها را احساس نمی‌کند.

حاصل می‌شود، بسیار مشهود است. در حین ماه ششم پوست جنین قرمز است و به دلیل عدم وجود بافت همبند زیرین ظاهری چروکیده دارد. جنینی که در ماه ششم متولد شود حتی با وجود اینکه دستگاه‌ها و ارگان‌های متعددی می‌توانند عمل کنند، اما چون دستگاه تنفسی و دستگاه عصبی مرکزی به طور مناسبی تمایز نیافته‌اند و هماهنگی بین این دو دستگاه به خوبی برقرار نشده است، به سختی زنده می‌ماند. در ماه‌های ۶/۵ الی ۷، طول سر تا کفل جنین حدود ۲۵ سانتی‌متر و وزن آن تقریباً ۱۱۰۰ گرم است. اگر نوزاد در این زمان متولد شود، ۹۰ درصد شانس زنده ماندن دارد. برخی رخدادهای تکوینی که در حین هفت ماه اول اتفاق می‌افتند، در جدول ۸-۲ فهرست شده است. در دو ماه آخر جنین در نتیجه تجمع چربی زیرجلدی ظاهری گرد پیدا می‌کند (شکل ۸-۶). با پایان زندگی داخل رحمی، پوست با ماده چربی سفیدی (vernix caseosa) [متشکل از محصولات ترشخی غدد سباسه (چربی)] پوشیده



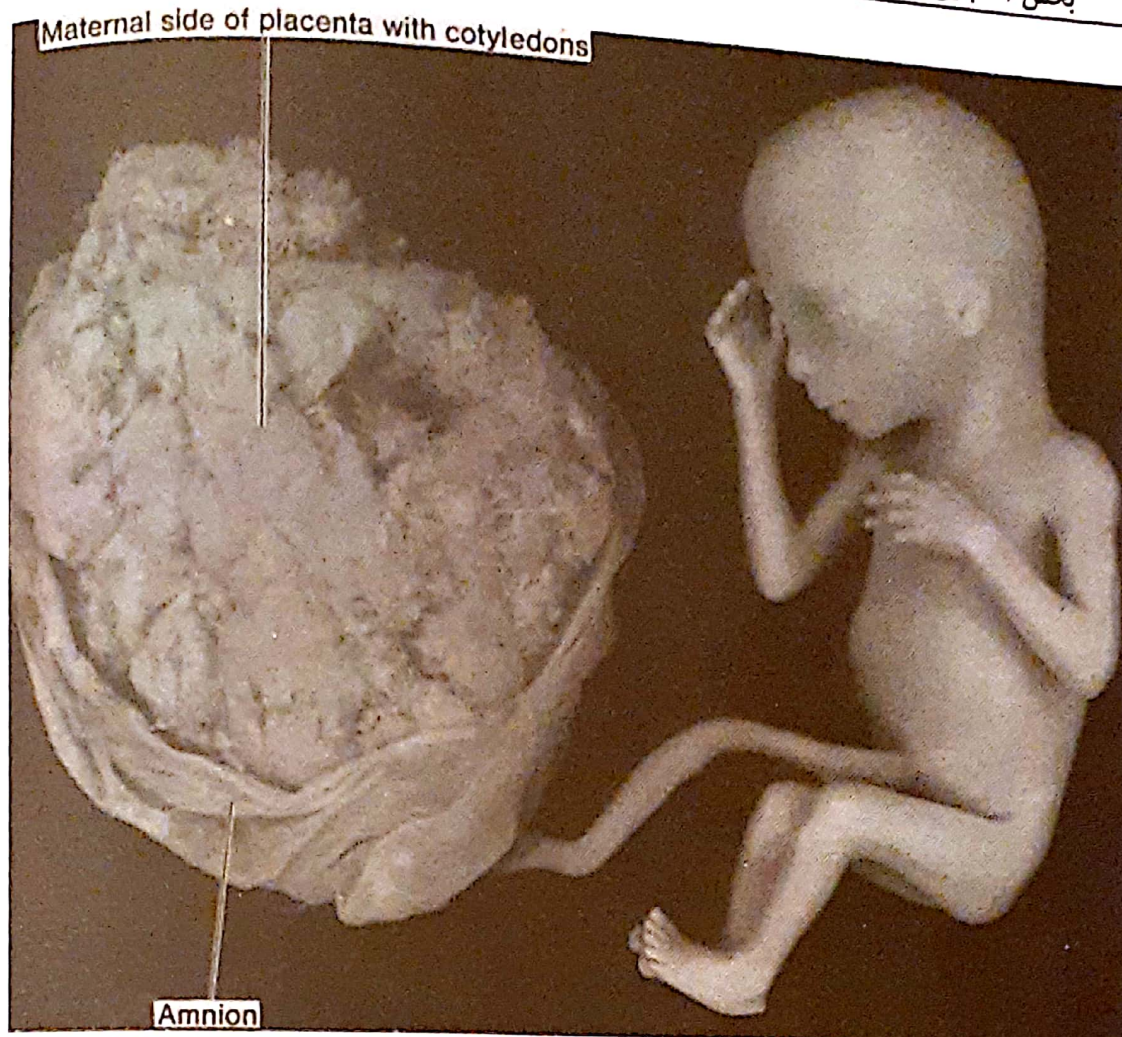
**شکل ۸-۳** جنین ۱۱ هفته‌ای. طناب ناف هنوز یک برآمدگی در قاعده خود دارد که در اثر فتق قوس‌های روده‌ای ایجاد شده است. مجموعه این جنین ظاهر صاف طبیعی را ندارد. انگشتان دست و پا به خوبی تکوین یافته‌اند.

عضلانی است.

در حین ماه‌های چهارم و پنجم جنین به سرعت قد می‌کشد (شکل ۸-۵ و جدول ۸-۱) و در پایان نیمه اول زندگی داخل رحمی، CRL آن تقریباً ۱۵ سانتی‌متر (نصف طول کلی نوزاد) است. در این دوره وزن جنین افزایش اندکی دارد و در پایان ماه پنجم کمتر از ۵۰۰ گرم است. جنین با موهای نازکی به نام لانوگو (lanugo) پوشیده شده است. ابروها و موی سر نیز قابل رؤیت هستند. در طول ماه پنجم حرکات جنین توسط مادر احساس می‌شود.

در نیمه دوم زندگی داخل رحمی وزن به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. افزایش وزن در ۲/۵ ماه آخر، که ۵۰ درصد وزن نوزاد رسیده (full-term) (تقریباً ۳۲۰۰ گرم)





**شکل ۵-۸** جنین ۱۸ هفته که با طناب نافی به جفت متصل شده است. پوست جنین به دلیل عدم وجود چربی زیرجلدی نازک است. به جفت و کوتیلدون‌های آن و آمنیون توجه کنید.

کانال زایمان است. در زمان تولد، وزن طبیعی جنین ۳۰۰۰ الی ۳۴۰۰ گرم، CRL آن حدود ۳۶ سانتی‌متر و CHL آن حدود ۵۰ سانتی‌متر است. ویژگی‌های جنسیتی مشخص هستند و بیضه‌ها باید در اسکروتوم باشند.

### زمان تولد

تاریخ دقیق تولد ۲۶۶ روز یا ۳۸ هفته بعد از لقاح در نظر گرفته می‌شود. اووسیت معمولاً تا ۱۲ ساعت بعد از تخمک‌گذاری بارور می‌شود. با وجود این، اسپرمی که تا ۶ روز قبل از تخمک‌گذاری وارد دستگاه تناسلی جنس مؤنث شده است، می‌تواند زنده بماند و اووسیت‌ها را بارور کند. بنابراین بیشتر حاملگی‌ها وقتی اتفاق می‌افتد که مقاربت جنسی در دوره زمانی ۶ روزه‌ای که در زمان تخمک‌گذاری پایان می‌یابد، صورت گرفته باشد. یک خانم حامله معمولاً وقتی به متخصص زنان و زایمان مراجعه می‌کند که دو

جدول ۲-۸	اتفاقات تکوین در طول زندگی جنینی
رویداد	سن (هفته)
ظهور جوانه‌های چشایی	۷
بلعیدن	۱۰
حرکات تنفسی	۱۴-۱۶
حرکات مکیدن	۲۴
شنیده شدن بعضی از صداها	۲۴-۲۶
حساسیت چشم‌ها به نور <sup>a</sup>	۲۸

a. شناخت شکل و رنگ بعد از تولد اتفاق می‌افتد.

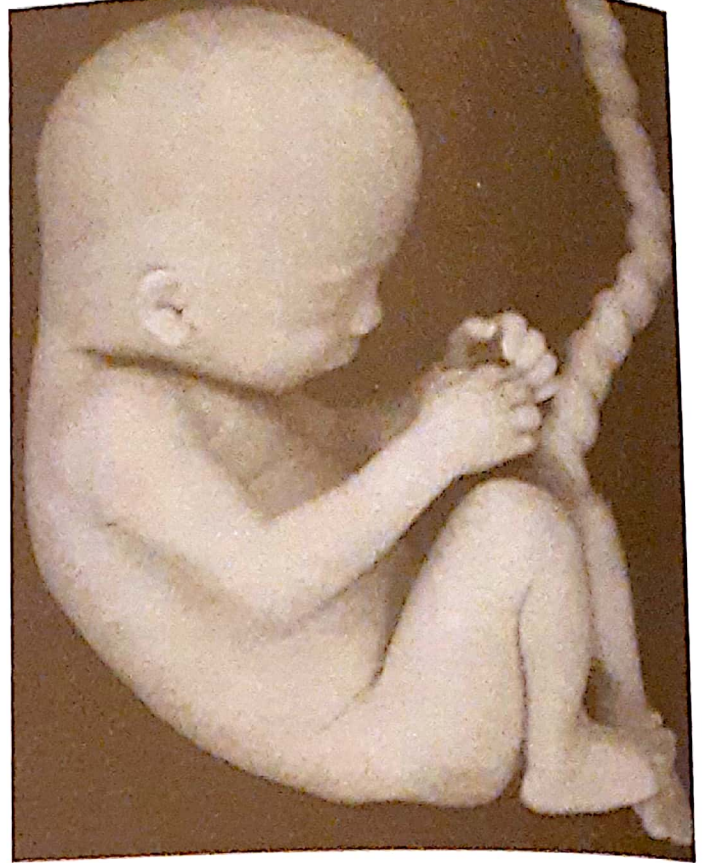
شده است.

در پایان ماه نهم، محیط سر بیشترین مقدار را در بین همه اجزای بدن دارد. محیط سر اصل مهمی در ارتباط با عبور آن از



پزشک تاریخ تولد را ۲۸۰ روز یا ۴۰ هفته از اولین روز LNMP حساب می‌کند. در زنان با چرخه قاعدگی منظم ۲۸ روزه این روش دقیق است اما وقتی چرخه‌ها نامنظم هستند، ممکن است محاسبات اشتباه انجام شوند. اگر خانمی حدود ۱۴ روز بعد از باروری در نتیجه فعالیت تخریبی به وجود آمده توسط لانه‌گزینی بلاستوسیت دچار خونریزی شود، محاسبه پیچیده‌تر می‌شود (فصل ۴ [روز ۱۳] را ببینید). از این رو تعیین روز زایمان همیشه آسان نیست. بیشتر نوزادان در بین ۱۰ الی ۱۴ روز از تاریخ محاسبه شده زایمان، به دنیا می‌آیند. اگر جنین خیلی زودتر به دنیا بیاید نارس (premature) و اگر دیرتر متولد شود دیررس (postmature) محسوب می‌شوند.

گاهی اوقات باید سن یک رویان یا جنین کوچک را مشخص کرد. با ترکیبی از تاریخ وقوع آخرین دوره خونریزی قاعدگی با طول، وزن و سایر خصوصیات مورفولوژی جنین که ویژه آن ماه از تکامل هستند، می‌توان تخمین قابل قبولی از سن جنین را انجام داد. اولتراسوند (ultrasound) ابزاری کمک‌کننده در این مسیر است که اندازه‌گیری دقیق (۱ الی ۲ روز) CRL را در طول هفته‌های هفتم تا چهاردهم را امکان‌پذیر می‌کند. اندازه‌گیری‌هایی که معمولاً در هفته‌های شانزدهم تا سی‌ام استفاده می‌شوند، قطر دو آهیانه (biparietal diameter [BPD])، محیط سر و شکم و طول استخوان ران (فemor) است. تعیین دقیق سن و اندازه جنین برای برنامه‌ریزی‌های بارداری به خصوص در صورت کوچک‌بودن لگن مادر و یا ابتلای کودک به نقص مادرزادی، مهم است.



**شکل ۸-۶** جنین ۷ ماهه. این جنین می‌تواند زنده بماند. به دلیل رسوب یافتن چربی زیرجلدی جنین ظاهری گرد پیدا می‌کند. به پیچ‌خوردگی طناب نافی توجه کنید.

بار پیاپی خونریزی ماهانه نداشته است. در این زمان معمولاً وی خاطره مبهمی از زمان مقاربت دارد، بنابراین تعیین روز لقاح مشکل است.

## نکات بالینی

### وزن کم هنگام تولد

تفاوت‌های قابل توجهی در طول و وزن جنین‌ها وجود دارد و گاهی اوقات این معیارها با سن محاسبه شده جنین به ماه یا هفته مطابقت ندارد. بیشترین عوامل مؤثر در طول و وزن، ژنتیکی هستند، اما عوامل محیطی نیز نقش مهمی ایفا می‌کنند.

وزن متوسط نوزاد ۲۵۰۰ الی ۴۰۰۰ گرم (۹lb-۶) و طول نوزاد ۵۱ سانتی‌متر (۲۰ اینچ) است. اصطلاح وزن اندک هنگام تولد (low birth weight [LBW]) بدون در نظر گرفتن سن بارداری به وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم اشاره دارد. بسیاری از نوزادانی که وزن کمتری از ۲۵۰۰ گرم دارند،

زودرس (preterm) [تولد قبل از هفته ۳۷ بارداری] هستند. در عوض اصطلاحات محدودیت رشد داخل رحمی (intrauterine growth restriction [IUGR]) و کوچک برای سن بارداری (small for gestational age [SGA]) براساس سن بارداری استفاده می‌شوند.

اصطلاح محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) برای نوزادانی به کار می‌رود که رشد داخل رحمی مناسبی را کسب نکرده‌اند. این نوزادان به طور پاتولوژیک کوچک بوده و در معرض مشکلات زیادی قرار دارند. وزن نوزادان مبتلا به SGA، زیر صدک دهم سن بارداری آنها است. این نوزادان شاید به طور پاتولوژیک کوچک باشند (شاید IUGR).



غیر طبیعی، تراژن ها، عفونت های مادرزادی (مرخمه، سیتومگالو ویروس، توکسوپلاسموز و سیفلیس)، سلامت ضعیف مادر (فشارخون، بیماری قلبی و کلیوی)، وضعیت تغذیه و سطح اجتماعی - اقتصادی مادر، استفاده مادر از سیگار، الکل و سایر داروها، ناکارآمدی جفت و چند قلوزایی (دو قلو، سه قلو) است.

مهم ترین عامل پیش برنده رشد در حین تکوین در قبل و بعد از تولد، عامل رشد شبه انسولین ۱ (insulin-like growth factor-1 [IGF-1]) است که اثرات میتوزنیک و آنابولیک دارد. بافت های جنینی، IGF-1 را بیان می کنند و سطوح سرمی آن به رشد جنین مرتبط است. جهش در ژن IGF-1 منجر به IUGR می شود و این عقب ماندگی رشد بعد از تولد نیز ادامه می یابد. برخلاف دوره پیش از تولد، رشد پس از تولد نیز به هورمون رشد (GH) (growth hormone) وابسته است. این هورمون به گیرنده خود (GHR) متصل می شود و مسیر انتقال و هدایت پیام رسانی را فعال کرده و باعث ساخت و ترشح IGF-1 می شود. جهش های GHR باعث کوتولگی لارون (Laron dwarfism) [قامت کوتاه] و گاهی اوقات صلبیه آبی می شود. از آنجایی که تولید IGF-1 در طی تکوین جنینی به GH وابسته نیست، بنابراین این افراد به IUGR مبتلا نیستند و یا اندکی مبتلا هستند.

داشته باشند) و یا ممکن است به طور طبیعی کوچک باشند (سالم ولی کوچک هستند). اختلاف نظر موجود افتراق این دو حالت از همدیگر است، به طوری که در نوزادان سالم با اینکه کوچک هستند، نیازی به انجام مراقبت های خاص مربوط به نوزادان IUGR وجود ندارد.

تقریباً یک کودک از هر ۱۰ کودک IUGR دارد و بدین ترتیب با افزایش خطر مشکلات عصبی، بدشکلی های مادرزادی، آسپیراسیون مکنونیم، هیپوگلیسمی، هیپوکلسمی و سندرم زجر تنفسی (respiratory distress syndrome [RDS]) مواجه هستند. همچنین اثرات بلندمدت در این نوزادان دیده می شود: به طوری که مشکلاتی که در رحم پیش می آید پس از تولد نیز اثرات خود را خواهند داشت و در معرض بودن در برابر عوامل مضر در دوران جنینی ممکن است با افزایش سن، افراد را دچار بیماری های مختلف کند. برای مثال نوزادان دارای IUGR در هنگام بالغ شدن با خطر بالاتر ابتلا به اختلالات متابولیک نظیر چاقی، فشارخون بالا، هیپرکلسترولمی، بیماری قلبی - عروقی و دیابت نوع ۲ در زندگی روبرو هستند (فرضیه بارکر [Barker hypothesis]).

شیوع IUGR در سیاه پوستان بیشتر از سفیدپوستان است. عوامل ایجاد کننده آن شامل کروموزوم های

## ■ غشاهای جنینی و جفت

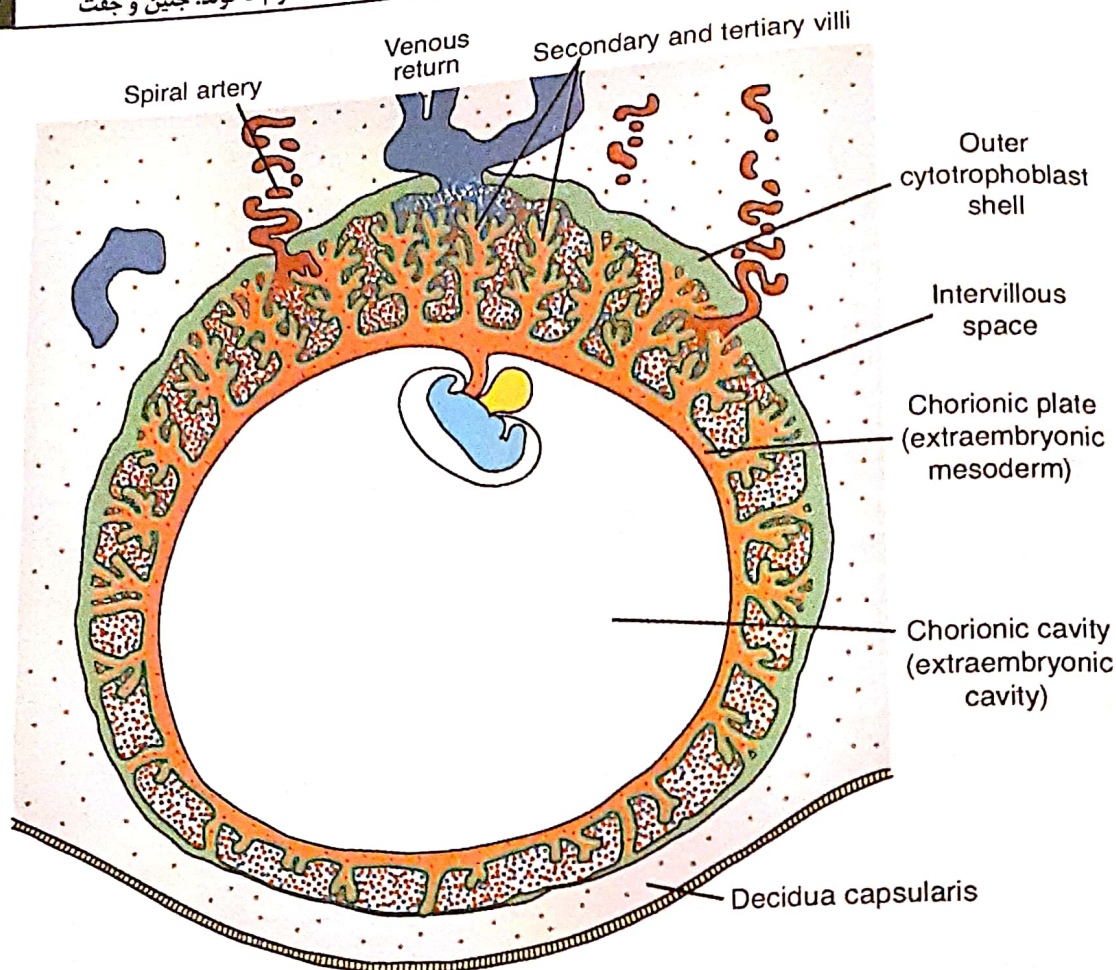
جفت (placenta) ارگانی است که تغذیه و تبادل گازی بین دو بخش مادری و جنینی را تسهیل می کند. با شروع هفته نهم تکوین، نیازهای جنینی برای تغذیه و سایر عوامل افزایش می یابد و باعث تغییرات اساسی در جفت می شود. یکی از تغییرات اصلی افزایش ناحیه سطحی بین اجزاء مادری و جنینی جهت سهولت تبادل می باشد. موقعیت غشاهای جنینی نیز با افزایش تولید مایع آمنیوتیک تغییر می کند.

## تغییرات در تروفوبلاست

بخش جنینی جفت از تروفوبلاست ها و مزودرم خارج رویانی (صفحه کوریونی) و بخش مادری آن از اندومتر رحم تشکیل شده است. با شروع ماه دوم، تروفوبلاست با تعداد زیادی از

برزهای ثانویه و ثالثیه که به آن ظاهری شعاعی (radial appearance) می دهد، مشخص می شود (شکل ۷-۸). برزهای بنیادی (stem villi) یا برزهای لنگری (anchoring villi) از مزودرم صفحه کوریونی تا پوسته سیتوتروفوبلاست کشیده شده اند. سطح این پرزها از سین سیشیوم ساخته شده که روی یک لایه سلول های سیتوتروفوبلاستی قرار دارد. سلول های سیتوتروفوبلاست نیز به نوبه خود یک هسته از مزودرم عروقی را می پوشانند (شکل ۸A، C-۸). دستگاه مویرگی در حال تکوین در هسته ریشه های پرز در تماس با مویرگ های صفحه کوریونی و ساقه اتصال دهنده قرار می گیرد؛ بدین ترتیب به دستگاه عروقی خارج رویانی (extraembryonic vascular system) تبدیل می شود. خون مادری توسط شریان های مارپیچی در رحم به جفت حمل می شود. تخریب عروق مادری برای آزاد شدن خون به





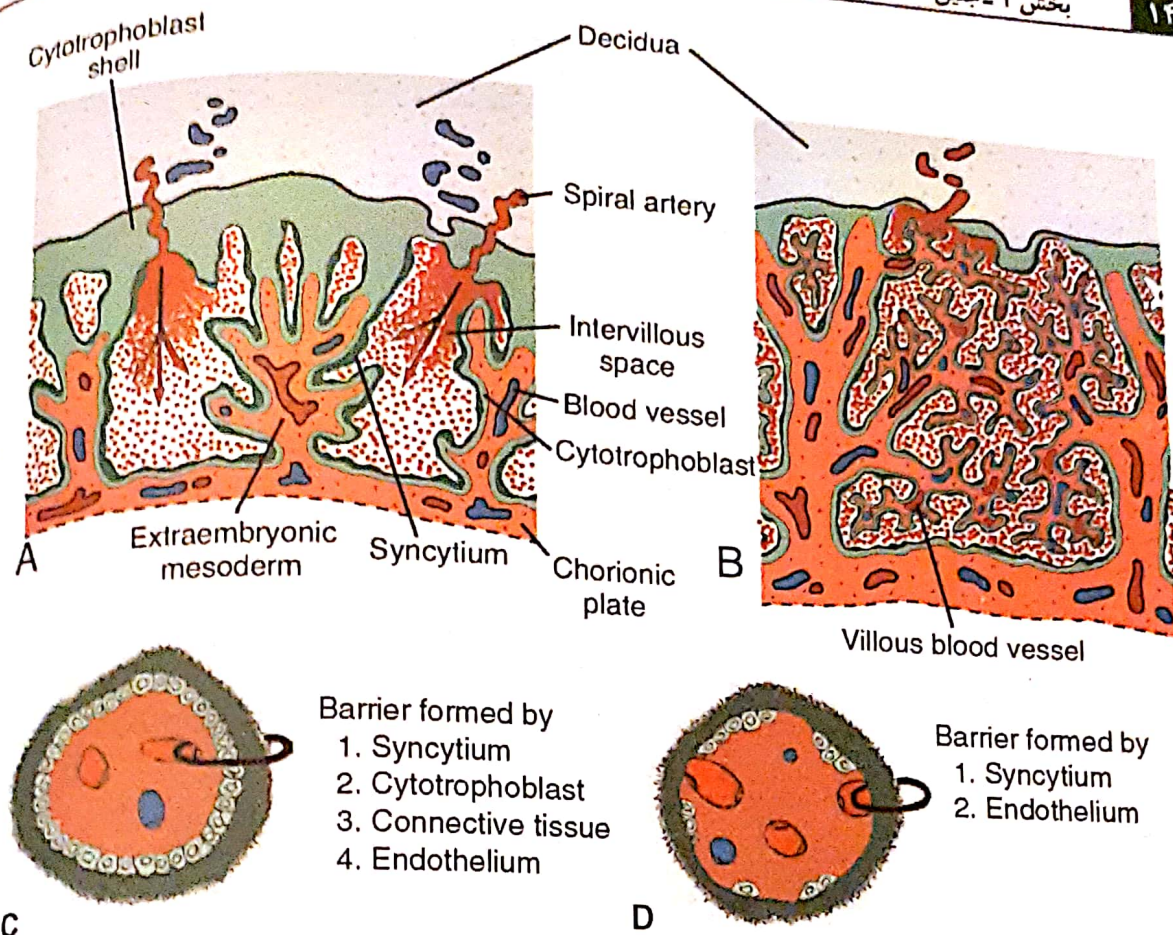
**شکل ۷-۸** رویان انسان در شروع ماه دوم تکوین در قطب رویانی، پرزها متعدد هستند و به خوبی تشکیل شده‌اند ولی در قطب غیررویانی، تعداد آنها کم است و تکوین اندکی دارند.

مقدار خون مادری در درون فضاهای بین پرزی افزایش یابد (شکل‌های ۷-۸ و ۸-۸).

در طول ماه‌های بعدی، زواید کوچک بسیاری از پرزهای بنیادی موجود به بیرون گسترش می‌یابند و تحت عنوان پرزهای آزاد (free villi) به فضاهای بین پرزی یا لاکونار (intervillous or lacunar spaces) اطراف کشیده می‌شوند. در ابتدا این پرزهای آزاد تازه شکل گرفته، اولیه هستند (شکل ۸-۸C)، اما با شروع ماه چهارم، سلول‌های سیتوتروفوبلاستی و تعدادی از سلول‌های بافت همبند ناپدید می‌شوند. بنابراین سین‌سیشیوم و جدار اندوتلیالی عروق خونی تنها لایه‌هایی هستند که جریان خون مادری و جنینی را از هم جدا می‌کنند (شکل ۸-۸B,D). غالباً سین‌سیشیوم بسیار نازک می‌شود و قطعات بزرگ حاوی هسته‌های متعدد از آن جدا شده و

دورن فضاهای بین پرزی (شکل‌های ۷-۸ و ۸-۸) با تهاجم داخل عروقی (endovascular invasion) توسط سلول‌های سیتوتروفوبلاست صورت می‌گیرد. این سلول که از انتهای پرزهای لنگری رها می‌شوند (شکل‌های ۷-۸ و ۸-۸) به پایانه‌های انتهایی شریان‌های مارپیچی هجوم برده و در آنجا جایگزین سلول‌های اندوتلیال مادری در جدار عروق می‌شوند و عروق دورگه (hybrid vessels) را به وجود می‌آورند که حاوی هر دو سلول مادری و جنینی می‌باشد. برای انجام این فرآیند، سلول‌های سیتوتروفوبلاست از حالت اپی‌تلیالی به اندوتلیالی تبدیل می‌شوند (epithelial-to-endothelial transition). تهاجم به شریان‌های مارپیچی توسط سلول‌های سیتوتروفوبلاست، این عروق را از حالت کم قطر و با مقاومت بالا به عروقی با قطر بزرگ و مقاومت پایین تغییر می‌دهد تا





**شکل ۸-۸** ساختار پرزها در مراحل مختلف تکوین. A. در طول هفته چهارم. مزودرم خارج رویانی به پرزهای پایهای (ریشه‌ای) در جهت صفحه دسیدوایی نفوذ می‌کند. B. در طول ماه چهارم. در بسیاری از پرزهای کوچک، جدار مویرگ‌ها در تماس مستقیم با سین سیشیوم قرار دارند. C, D. بزرگ شدن پرزها همان طور که در شکل ۸-۸A, B نشان داده شده است.

و گسترش خود ادامه می‌دهند و به **کورئون پرزدار** (chorion frondosum [یا کورئون بوته‌ای (bushy chorion)]) تبدیل می‌شوند. پرزهای روی قطب غیرجنینی (abembryonic pole) تحلیل می‌روند و در ماه سوم، این بخش از کورئون که اکنون **کورئون بدون پرز** (chorion leave) نامیده می‌شود، صاف می‌گردد (شکل ۸-۹ و ۸-۱۰A).

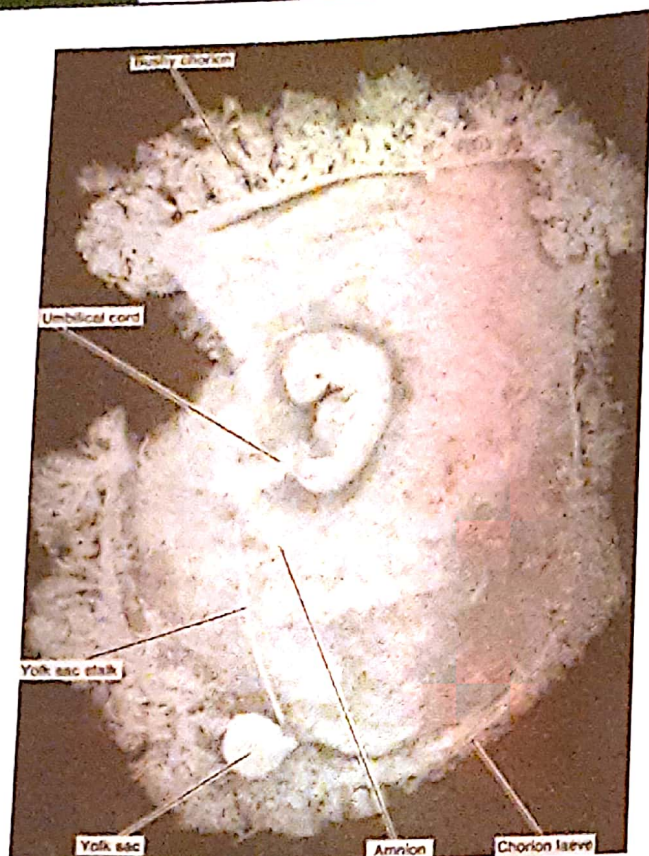
تفاوت بین قطب‌های جنینی و غیرجنینی کورئون، با ساختار دسیدوا (decidua) معلوم می‌شود. دسیدوا لایه عملکردی (functional layer) اندومتر رحم است که در حین زایمان می‌ریزد. دسیدوای روی کورئون پرزدار (بوته‌ای) دسیدوای **قاعده‌ای** (decidua basalis) نام دارد که متشکل از لایه متراکمی از سلول‌های بزرگ به نام سلول‌های دسیدوایی (decidual cells) همراه با مقادیر زیادی از لیپیدها و گلیکوزن

در درون دریاچه‌های خونی بین پرزی غوطه‌ور می‌گردند. این قطعات تحت عنوان **گره‌های سین سیشیومی** (syncytial knots) وارد جریان خون مادری می‌شوند و معمولاً بدون اینکه علامتی ایجاد کنند تحلیل می‌روند. ناپدید شدن سلول‌های سیتوتروفوبلاستی از پرزهای کوچک به پرزهای بزرگ‌تر پیش می‌رود و با وجود اینکه همیشه تعدادی از آنها در پرزهای بزرگ باقی می‌مانند، در تبادل بین دو گردش خون شرکت نمی‌کنند.

### ■ کورئون پرزدار (بوته‌ای) و دسیدوای قاعده‌ای

در هفته‌های اول تکوین، پرزها همه سطح کورئون را می‌پوشانند (شکل ۸-۷). با پیشرفت حاملگی، پرزهای قطب جنینی به رشد





**شکل ۸-۹** - رویان ۶ هفته‌ای. کیسه آمنیون و حفره کوریون باز شده‌اند تا رویان نمایان شود. ظاهر بوته مانند (bushy) تروفوبلاست در قطب رویانی و پرزهای کوچک در قطب غیررویانی نشان داده شده است. به ساقه اتصال دهنده و کیسه زرده و مجرای زرده بسیار بلند آن توجه کنید.

می‌گیرد و این دو با هم ادغام می‌شوند (شکل‌های ۸-۱۰ الی ۸-۱۲). در این حالت لومن رحم مسدود می‌گردد. از این رو، تنها بخشی از کوریون که در رأیند تبادل شرکت می‌کند، کوریون پرزدار (بوته‌ای) است که به همراه با دسیدوای قاعده‌ای، جفت (placenta) را می‌سازد. به طور مشابهی، ادغام شدن آمنیون و کوریون، غشای آمنیوکوریونیک (amniochorionic membrane) را ساخته و حفره کوریونی را مسدود می‌سازد (شکل ۸-۱۰ A, B). این غشاء هنگام زایمان پاره می‌شود (پاره شدن کیسه آب).

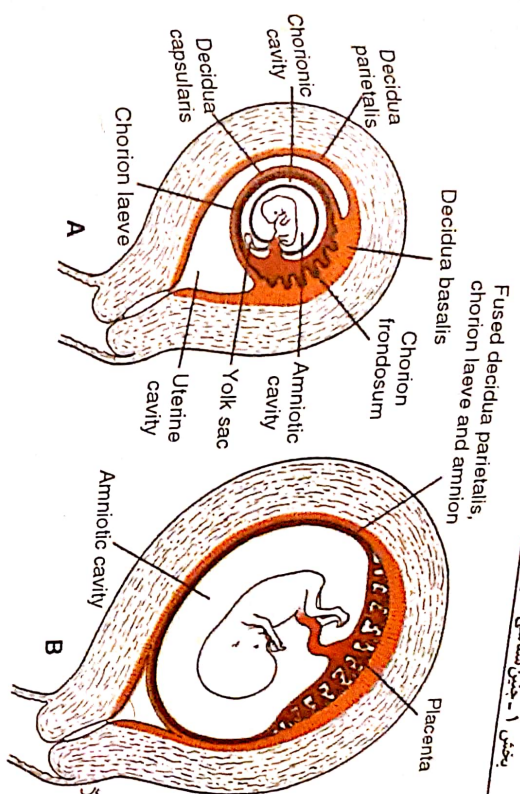
### ■ ساختار جفت

با شروع ماه چهارم، جفت دو جزء خواهد داشت: (۱) بخش جنینی (fetal portion) که از کوریون فروندوزوم (پرزدار)

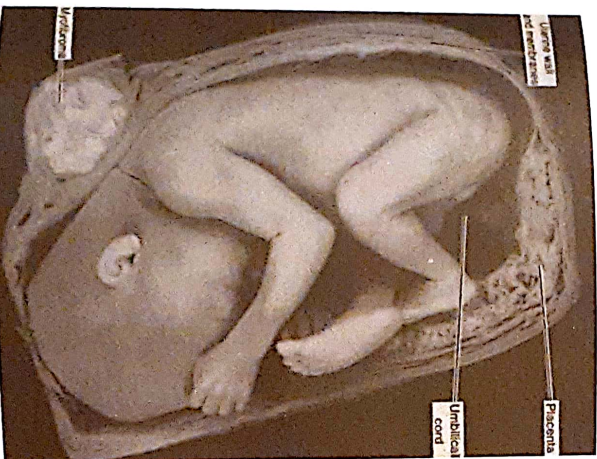
**پره اکلامپسی (preeclampsia)** بیماری است که با فشار خون مادری و پروتینوری (proteinuria) به دلیل پرفیوژن ارگانی کاهش یافته مشخص می‌شود. پره اکلامپسی تقریباً در ۵ درصد حاملگی رخ می‌دهد. این بیماری می‌تواند تبدیل به اکلامپسی (eclampsia) گردد که با صرع مشخص می‌شود. پره اکلامپسی می‌تواند به طور ناگهانی در هر لحظه از حدود هفته ۲۰ حاملگی تا زمان تولد شروع شود و امکان دارد منجر به عقب ماندگی رشد جنین، مرگ جنین یا مرگ مادر گردد. در حقیقت پره اکلامپسی دلیل اصلی مرگ مادران باردار در ایالات متحده است که پس از زایمان به طور کامل قابل برگشت می‌باشد. البته لازم به ذکر است که زایمان زودهنگام نوزاد نیز او را در معرض خطر بسیاری از ناهنجاری‌های ناشی از تولد زودرس (preterm birth) قرار می‌دهد. با وجود تحقیقات فراوان در سال‌های اخیر، علت پره اکلامپسی هنوز مشخص نشده است. به نظر می‌رسد این عارضه یک بیماری تروفوبلاستی در ارتباط با نقص یا تمایز ناکامل سلول‌های تروفوبلاست باشد که بسیاری از آنها دچار تغییر شکل طبیعی اپی تلیال به اندتلیال نشده‌اند. در نتیجه، تهاجم به عروق خونی مادری توسط این سلول‌ها اندک است. اینکه چگونه این سلول‌های غیرطبیعی باعث ایجاد فشارخون و سایر مشکلات می‌شوند، معلوم نیست. عوامل خطر برای پره اکلامپسی شامل پره اکلامپسی در بارداری‌های قبلی، زایمان اول (بارداری اول)، چاقی، سابقه فامیلی پره اکلامپسی، بارداری چندگانه (دوقلو زایی و بیشتر) و بیماری‌هایی همانند فشارخون بالا و دیابت می‌باشند. همچنین پره اکلامپسی به طور شایع در زنان مبتلا به هیداتیفرم مول (فصل ۴ را ببینید) دیده می‌شود که در این صورت این حالت در اوایل بارداری اتفاق می‌افتد.

است. این لایه که **صفحه دسیدوایی (decidual plate)** نام دارد، به طور محکم به کوریون متصل شده است. لایه دسیدوایی روی قطب غیرجنینی، **دسیدوای کپسولی (decidual capsularis)** نام دارد (شکل ۸-۱۰ A). با رشد وزیکل کوریونی، این لایه کشیده شده و تحلیل می‌رود. در نتیجه، کوریون بدون پرز در تماس با جدار رحم [دسیدوای جداری (decidual parietalis)] در سمت مقابل رحم قرار





**شکل ۸-۱۰** ارتباط غشاهای جنینی با جدار رحم. A. پایان ماده دوم، به کیسه زرده در خوره کوریون در بین آمنیون و کوریون توجه کنید در قلب. غیروانی، پرزها ناپدید شده‌اند (کوریون صاف). B. پایان ماه سوم، آمنیون و کوریون با هم ادغام شده‌اند و خوره رحمی با ادغام شدن کوریون حلقه، دسیدوای جاری محو شده است.

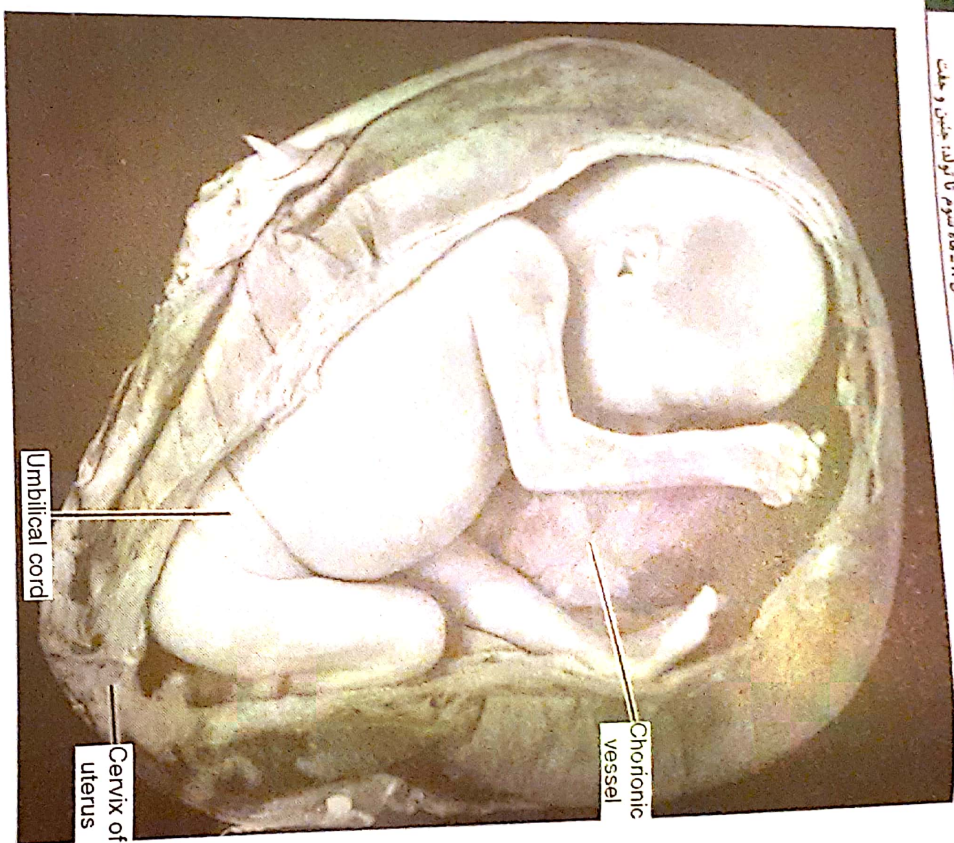


**شکل ۸-۱۱** جنین ۱۹ هفته‌ای در وضعیت طبیعی خود در رحم. طالب نافی و جفت نشان داده شده‌اند. لومن رحم محو شده است، در جدار رحم یک توده بزرگ (میوفیروما) وجود دارد.

ساخته شده است و (۲) بخش مادری (maternal portion) که از دسیدوای قاعده‌ای ساخته شده است (شکل ۸-۱۰ B). جفت در سمت جنینی، با صفحه کوریونی (شکل ۸-۱۳) و در سمت مادری توسط دسیدوای قاعده‌ای محدود شده است (صفحه دسیدوایی تقریباً با جفت یکی شده است). در ناحیه پیوستگی (junctional zone)، سلول‌های تروفوبلاست و دسیدوایی با هم آمیخته شده‌اند. این ناحیه با سلول‌های غول‌پیکر سین‌سیشیال و دسیدوایی مشخص می‌شود و غنی از ماده خارج سلولی می‌شکل است. در این زمان بیشتر سلول‌های سیتوتروفوبلاست تحلیل رفته‌اند. بین صفحات کوریونی و دسیدوایی فضاهای بین پرزی وجود دارند که با خون مادری پر شده‌اند. این فضاهای از لاک‌وناهای موجود در سین‌سیتوتروفوبلاست مشتق شده‌اند و با سن سیشیوم با منشأ جنینی مفروش شده‌اند. درخت‌های پرزی (villous trees) به درون دریاچه‌های خونی بین پرزی رشد می‌کنند (شکل‌های ۸-۸ و ۸-۱۳).

در طول ماه‌های چهارم و پنجم، دسیدوای تعدادی دیواره‌های دسیدوایی (decidual septa) می‌سازد که به درون فضاهای بین پرزی برجسته می‌شوند ولی به صفحه





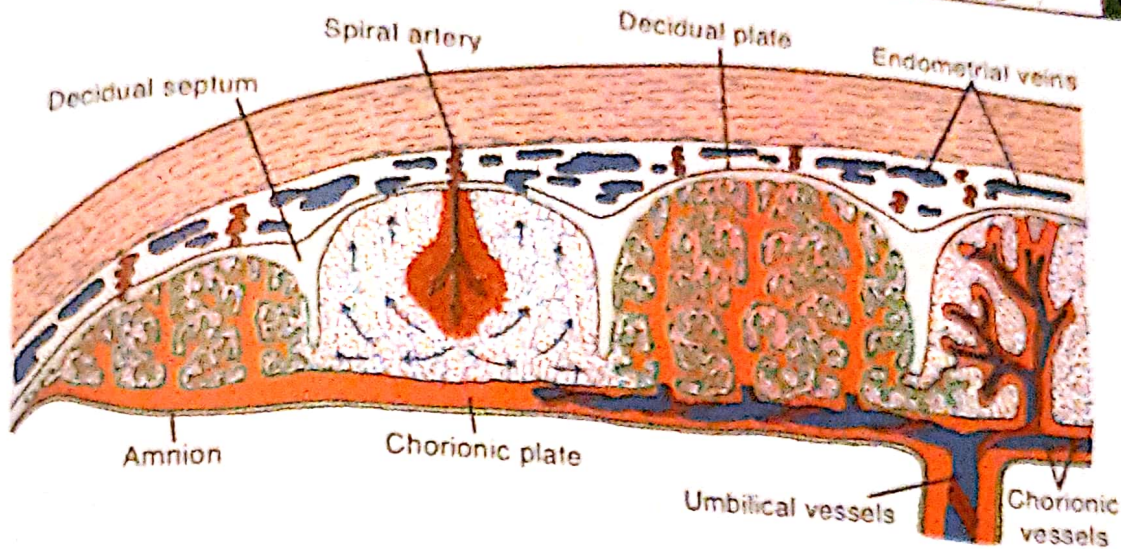
**شکل ۸-۱۲** جنین ۱۲ هفته‌ای در رحم. بخش‌هایی از جدار رحم و آمنیون پرانسته شده‌اند تا جنین نشان داده شود. در پس‌زمینه، عروق جفت به سمت طناب نافی همگرا شده‌اند. طناب نافی به طور محکم در اطراف شکم پیچ خورده و احتمالاً باعث ایجاد وضعیت غیرطبیعی جنین (breech position) در رحم شده است.

دیوارهای دسیلوانی به صفحه کوریونی نمی‌رسند، ارتباط بین فضاهای بین پرزی در کوتیلدون‌های مختلف باقی می‌ماند.

در نتیجه رشد بی‌وقفه جنین و گسترش رحم، جفت نیز بزرگ می‌شود. افزایش سطح آن تقریباً با گسترش رحم همخوانی دارد و در تمام دوران بارداری تقریباً ۱۵ الی ۲۰ درصد سطح داخلی رحم را می‌پوشاند. افزایش ضخامت جفت حاصل درختی شکل شدن (arborization) پرزهای موجود است نه به

کوریونی نمی‌رسند (شکل ۸-۱۳). این دیوارها یک هسته از بافت مادری دارند، ولی سطح آنها با لایه‌ای از سلول‌های سین‌سیتال پوشیده شده است. به طوری که همیشه یک لایه جنینی پرزها جدا می‌کند. در نتیجه تشکیل دیوارهای دسیلوانی، جفت به چندین بخش تحت عنوان کوتیلدون (cotyledon) تقسیم می‌شود (شکل ۸-۱۴). از آنجایی که





**شکل ۸-۱۳** جفت در نیمه دوم بارداری. کوتیلدون‌ها تقریباً توسط دیواردهای دسیدوایی (مادری) از هم جدا شده‌اند. بیشتر خون بین پرزی از طریق وریدهای اندومتتری به جریان خون مادری برمی‌گردد و بخش کوچکی از خون وارد کوتیلدون‌های مجاور می‌شود. فضاهای بین پرزی توسط سین سیشیوم پوشیده شده‌اند.

### جریان خون جفت

علت نفوذ بیشتر آن به درون بافت‌های مادری.

کوتیلدون‌ها خون خود را از طریق ۸۰ الی ۱۰۰ شریان مارپیچی دریافت می‌کنند. این شریان‌ها صفحه دسیدوایی را سوراخ کرده و در فواصل کم و بیش منظمی وارد فضاهای بین پرزی می‌شوند (شکل ۸-۱۳). فشار در این شریان‌ها خون را به عمق فضاهای بین پرزی می‌راند و پرزهای کوچک بسیاری از درخت پرزی را در خون اکسیژن‌دار غوطه‌ور می‌کند. با کاهش فشار، خون از صفحه کوریونی به سمت دسیدوا برمی‌گردد و در این محل وارد وریدهای اندومتتری می‌شود (شکل ۸-۱۳). از این رو خون از طریق وریدهای اندومتتری از دریاچه‌های بین پرزی به جریان خون مادری برمی‌گردد.

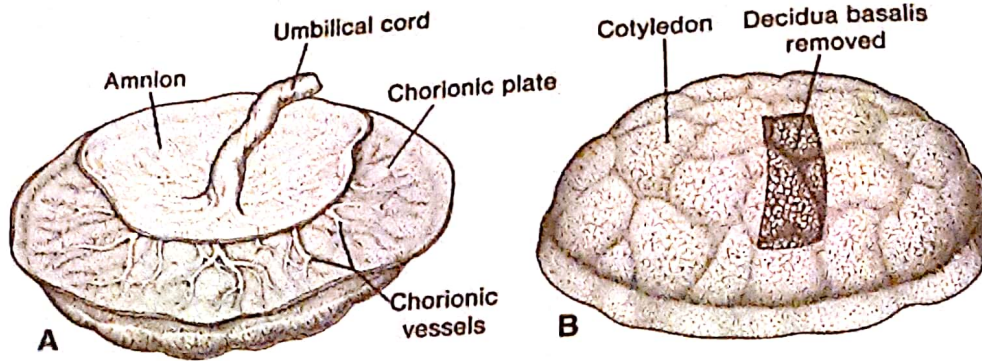
روی هم رفته فضاهای بین پرزی جفت بالغ حاوی تقریباً ۱۵۰ میلی‌لیتر خون هستند که در هر دقیقه حدود سه یا چهار بار برمی‌خورند. این خون در طول پرزهای کوریونی که سطحی برابر ۴ الی ۱۴ متر مربع دارند، حرکت می‌کند. با وجود این، تبادل در همه پرزها اتفاق نمی‌افتد و تنها در عروق جنینی که در تماس نزدیک با غشای سین سیشیال پوشاننده هستند، صورت می‌گیرد. در این پرزها، سین سیشیوم غالباً دارای حاشیه مساوی متشکل از میکروویلوس‌های (microvilli) فراوانی است که سطح تبادل بین گردش خون مادری و جنینی را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهند (شکل ۸-۸D). غشای جفتی

### جفت رسیده

در پایان بارداری (full term)، جفت صفحه مانند (discoid) بوده و قطری برابر ۱۵ الی ۲۵ سانتی‌متر، ضخامتی در حدود ۳ سانتی‌متر و وزنی در حدود ۵۰۰ الی ۶۰۰ گرم دارد. جفت در هنگام تولد، از جدار رحم جدا می‌شود و تقریباً ۳۰ دقیقه بعد از تولد نوزاد از حفره رحمی دفع می‌گردد. بعد از تولد، اگر جفت از سمت مادری دیده شود، ۱۵ الی ۲۰ ناحیه اندکی برآمده (کوتیلدون) که با لایه نازکی از دسیدوای قاعده‌ای پوشیده شده‌اند، به طور واضح دیده می‌شوند (شکل ۸-۱۴B). شیارهای بین کوتیلدون‌ها در اثر دیوارهای دسیدوایی ایجاد شده‌اند.

سطح جنینی جفت تماماً با صفحه کوریونی پوشیده شده است. تعدادی از شریان‌ها و وریدهای بزرگ (عروق کوریونی) به سمت طناب نافی همگرا می‌شوند (شکل ۸-۱۴A). کوریون نیز توسط آمنیون پوشیده شده است. اتصال طناب نافی معمولاً خارج از مرکز جفت (eccentric) است و حتی گاهی اوقات حاشیه‌ای (marginal) است. با این وجود به ندرت طناب نافی به غشاهای کوریونی خارج از جفت متصل می‌شود. البته در صورت اتصال به این ساختارها، حالت اتصال پرده‌ای (velamentous insertion) ایجاد می‌شود.





**شکل ۸-۱۲ جفت رسیده (full-term).** A. سمت جنینی. صفحه کوریونی و طناب نافی توسط آمنیون پوشیده شده است. B. سمت مادری که در آن کوتیلدون‌ها نشان داده شده‌اند. در یک ناحیه دسیدوا برداشته شده است. سمت مادری جفت همیشه در هنگام زایمان به دقت معاینه می‌شود و اغلب یک یا دو کوتیلدون با ظاهری سفید رنگ به دلیل ساخت بیش از حد فیبرینوئید و انفارکتوس گروهی از دریاچه‌های بین پرزی، وجود دارد.

انتشار ساده (simple diffusion) صورت می‌گیرد. در انتهای بارداری، جنین ۲۰ الی ۳۰ میلی‌لیتر اکسیژن در هر دقیقه از گردش خون مادری دریافت می‌کند و حتی یک وقفه کوتاه مدت در اکسیژن‌رسانی برای جنین کشنده است. جریان خون جنینی برای اکسیژن‌رسانی حیاتی است، چون مقدار اکسیژنی که به جنین می‌رسد قبل از هر چیز به مقدار اکسیژن منتقل شده بستگی دارد نه به میزان انتشار.

#### تبادل مواد غذایی و الکترولیت‌ها

تبادل مواد غذایی و الکترولیت‌ها مثل آمینواسیدها، اسیدهای چرب آزاد، کربوهیدرات‌ها و ویتامین‌ها سریع است و با پیشرفت بارداری افزایش می‌یابد.

#### انتقال آنتی‌بادی‌های مادری

کارایی ایمنولوژیکی در پایان سه ماه اول شروع به تکامل می‌کند، به طوری که در این زمان جنین همه اجزای کمپلمان (complement) را می‌سازد. ایمنوگلوبولین‌ها تقریباً شامل همه ایمنوگلوبولین‌های G مادری (IgG) است که تقریباً در هفته چهاردهم شروع به انتقال از مادر به جنین می‌کند. بدین طریق، جنین در مقابل بیماری‌های عفونی مختلفی ایمنی غیرفعال به دست می‌آورد. شروع ساخت IgG پس از تولد در نوزادان صورت می‌گیرد ولی سطوح بالغ آن تا سن ۳ سالگی کسب نمی‌شود.

(placental membrane) که خون مادری و جنینی را از هم جدا می‌کند، در ابتدا از چهار لایه تشکیل شده است: (۱) پوشش اندوتلیالی عروق جنینی، (۲) بافت همبند در مرکز پرز، (۳) لایه سیتوتروفوبلاست و (۴) سین‌سیشیوم (شکل ۸-۸C). با این حال، از ماه چهارم به بعد، غشای جفتی نازک می‌شود به طوری که پوشش اندوتلیالی عروق در تماس نزدیک با غشای سین‌سیشیال قرار می‌گیرد و سرعت تبادل به شدت افزایش می‌یابد (شکل ۸-۸D). غشای جفتی که گاهی اوقات سد جفتی (placental barrier) نیز نامیده می‌شود، یک سد واقعی نیست و مواد زیادی به طور آزادانه از آن عبور می‌کنند. از آنجایی که خون مادری در فضاها بین پرزی توسط مشتقات کوریونی از خون جنینی جدا می‌شود، جفت انسان از نوع هموکوریال (hemochorial) محسوب می‌شود. به طور طبیعی، خون مادر و جنین با هم مخلوط نمی‌شود. با این حال تعداد اندکی از سلول‌های خونی جنینی، گاهی اوقات از نقایص و شکاف‌های میکروسکوپی موجود در غشای جفتی عبور می‌کنند.

#### عملکرد جفت

اعمال اصلی جفت شامل (۱) تبادل محصولات گازی و متابولیک بین گردش خون مادری و جنینی و (۲) تولید هورمون‌ها است.

#### تبادل گازها

تبادل گازها (مثل اکسیژن، دی‌اکسید کربن و منواکسید کربن) با



## تکات بالینی

## اریتروبلاستوز جنینی و هیدروپس جنینی

از آنجایی که برخی از سلول‌های خونی جنینی از سد جفتی عبور می‌کنند، بنابراین توان بالقوه برانگیختن پاسخ ایمنی (از طریق آنتی‌بادی) توسط دستگاه ایمنی مادر را دارند. پایه و اساس این پاسخ بر این واقعیت استوار است که بیش از ۴۰۰ آنتی‌ژن مرتبط با سلول خونی قرمز شناخته شده است، به طوری که بیشتر آنها در طول دوران حاملگی مشکلی ایجاد نمی‌کنند ولی برخی از آنها می‌توانند پاسخ آنتی‌بادی مادری را بر ضد سلول‌های خونی جنینی تحریک کنند. این فرآیند مثالی از ایزوایمونیزاسیون (خودایمنی) است و اگر پاسخ مادری کافی باشد، آنتی‌بادی‌ها با حمله به سلول‌های قرمز خون آنها را همولیز کرده و باعث ایجاد بیماری همولیتیک (hemolytic disease) جنین و نوزاد می‌شود. از آنجایی که همولیز تعداد زیادی از سلول‌های خونی، تعداد سلول‌های خونی جنینی نابالغ (اریتروبلاست‌ها) را افزایش می‌دهد، در گذشته به این بیماری اریتروبلاستوز جنینی (erythroblastosis fetalis) نیز گفته می‌شد. بنابراین از آنجایی که کم‌خونی (آنمی) شدید خیلی کم اتفاق می‌افتد بنابراین عبارت بیماری همولیتیک جنین و نوزاد بسیار مناسب است. در موارد محدودی، آنمی (کم‌خونی) به حدی شدید می‌شود که هیدروپس جنینی (fetal hydrops) [ادم و نشت به درون حفرات بدن] اتفاق می‌افتد. این امر نیز منجر به مرگ جنین می‌شود (شکل ۱۵-۸). اکثر موارد شدید توسط آنتی‌ژن‌های دستگاه گروه خونی CDE [رسوس (Rhesus)] ایجاد می‌شود. آنتی‌ژن Rh یا D خطرناک‌ترین آنتی‌ژن است، زیرا ایمونیزاسیون می‌تواند از یک تماس (exposure) کوچک و بلافاصله ایجاد شود، به طوری که در حاملگی‌های بعدی نیز شدت آن بیشتر می‌شود. پاسخ آنتی‌بادی مادری در مواردی است که جنین D (Rh) مثبت و مادر D (Rh) منفی باشد و زمانی ایجاد می‌شود که سلول‌های قرمز خون جنین به دلیل خونریزی‌های کوچک در سطح پرزهای جفتی در هنگام تولد، وارد گردش خون مادری گردند. این بیماری با غربالگری زنان در اولین معاینه قبل از تولد برای تعیین نوع Rh خون و بررسی حضور آنتی‌بادی‌های آنتی-D (anti-D antibodies) (جهت

مشخص کردن اینکه از قبل آن را ساخته است یا نه) قابل پیشگیری است. در زنان Rh منفی فاقد آنتی‌بادی‌های آنتی-D؛ زمانی که ادغام شدن خون جنین و مادر اتفاق افتاد (به طور مثال با انجام روش آمنیوسنتز و یا خاتمه یافتن بارداری) و یا پس از تولد Rh مثبت بودن نوزاد تشخیص داده شد، توصیه می‌شود درمان با ایمونوگلوبین Rh در هفته ۲۸ بارداری صورت گیرد. پس از معرفی ایمونوگلوبین Rh در سال ۱۹۶۸، بیماری همولیتیک در جنین و نوزاد در ایالات متحده تقریباً از بین رفته است.

آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO نیز می‌توانند پاسخ آنتی‌بادی (ایمنی) ایجاد کنند. اما اثرات آن خفیف‌تر از اثرات ایجاد شده توسط گروه CDE است. حدود ۲۰ درصد نوزادان عدم سازگاری مادری ABO دارند، اما تنها ۵ درصد آنها دچار بیماری می‌شوند. این گروه‌ها را می‌توان پس از زایمان به طور مؤثری درمان کرد.



شکل ۱۵-۸ هیدروپس جنینی در اثر تجمع مایع در بافت‌های جنینی



هورمون‌های استروئیدی مادری بلافاصله از جفت عبور می‌کنند. سایر هورمون‌ها مثل تیروکسین که از سد می‌گذرند، با سرعت کمی عبور می‌کنند. بعضی از پروژستین‌های مصنوعی به سرعت از جفت می‌گذرند و ممکن است جنین‌های دختر را عضلاتی کنند. مورد خطرناک‌تر استفاده از استروژن مصنوعی دی‌اتیل استیل بسترول (diethylstilbestrol: DES) است که به راحتی از جفت عبور می‌کند. این ماده ترکیبی در افرادی که در طول زندگی داخل رحمی خود در معرض آن قرار گرفته‌اند، منجر به ایجاد کارسینومای سلول شفاف (clear cell) واژن و ناهنجاری‌هایی در رحم و گردن رحم در جنس مؤنث و بیضه‌ها در جنس مذکر می‌شود (فصل ۹ را ببینید).

با وجود اینکه سد جفتی اغلب به عنوان یک مکانیسم محافظتی در مقابل عوامل آسیب‌رسان در نظر گرفته می‌شود اما ویروس‌های بسیاری مثل ویروس سرخچه (rubella)، سیتومگالوویروس، کوکساکسی، واریولا، واریسلا، اوریون و پولیومیلیت به راحتی از جفت عبور می‌کنند. در جنین، بعضی ویروس‌ها با ایجاد عفونت می‌توانند باعث مرگ سلولی و نواقص مادرزادی شوند (فصل ۹ را ببینید).

متأسفانه، بیشتر داروها و متابولیت‌های دارویی به راحتی از جفت عبور می‌کنند و ممکن است آسیب‌های جدی به جنین وارد سازند (فصل ۹ را ببینید). علاوه بر این استفاده مادر از هروئین (heroin) و کوکائین (cocaine) می‌تواند باعث اعتیاد جنین شود.

### تولید هورمون

در پایان ماه چهارم، جفت مقدار مناسبی پروژسترون تولید می‌کند، به طوری که اگر جسم زرد برداشته شود یا نتواند به درستی عمل کند، حاملگی حفظ شده و ادامه می‌یابد. به احتمال زیاد همه هورمون‌ها توسط تروفوبلاست سین‌سیشیال ساخته می‌شوند. علاوه بر پروژسترون، جفت مقادیر رو به افزایشی از هورمون‌های استروژنی و به طور غالب استریول (estriol) تولید می‌کند، به طوری که تا قبل از پایان حاملگی به حداکثر میزان خود می‌رسد. این سطوح بالای استروژن‌ها، رشد رحمی و تکوین غدد پستانی را تحریک می‌کنند.

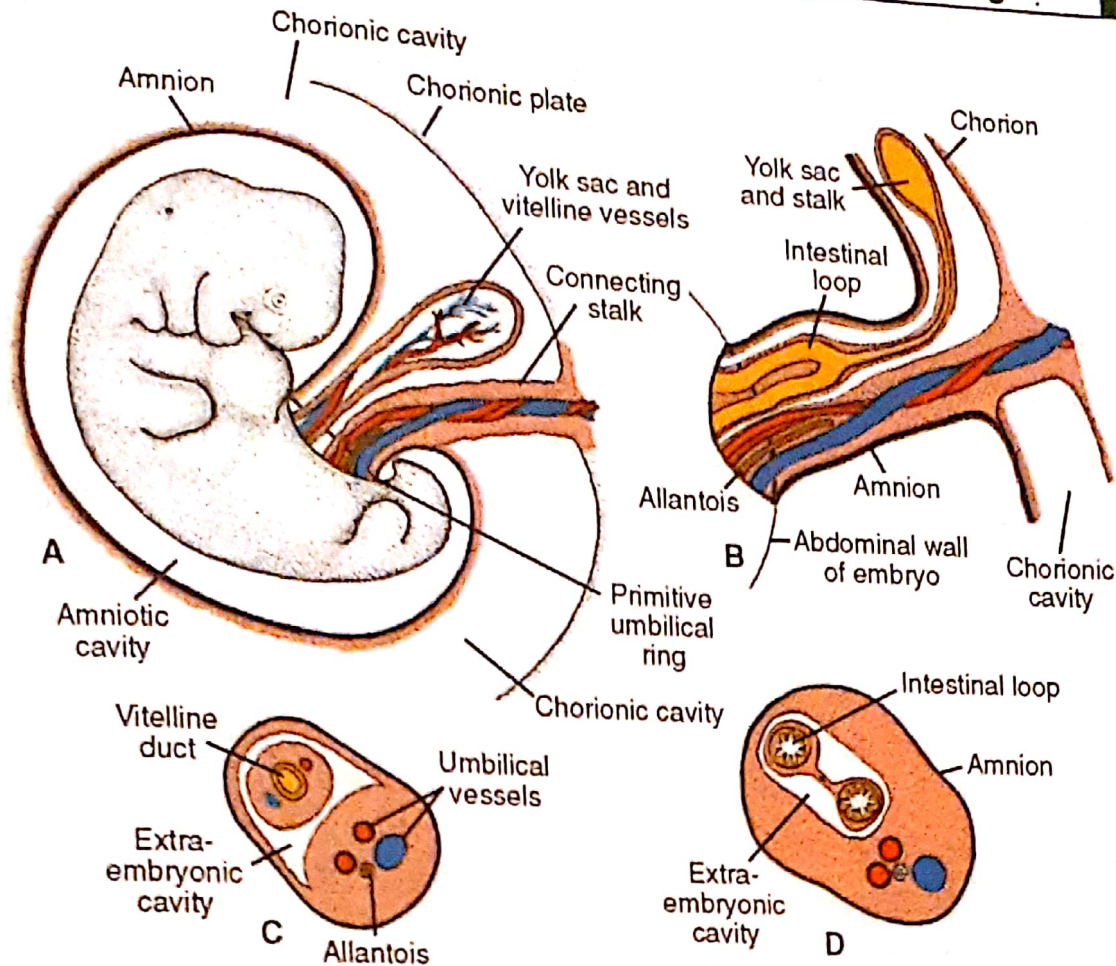
در طی دو ماه اول حاملگی سین‌سیشیوتروفوبلاست، گنادوتروپین کوریونی انسانی (human chorionic gonadotropin [hCG]) نیز ترشح می‌کند که باعث بقای جسم زرد می‌شود. این هورمون در مادر از طریق ادرار دفع می‌شود و در مراحل اولیه بارداری، حضور آن به عنوان علامت حاملگی است. هورمون دیگر تولید شده توسط جفت سوماتوماموتروپین (قبلاً به آن لاکتوژن جفتی گفته می‌شد) است. این هورمون شبیه هورمون رشد بوده و باعث تقدم یافتن جنین در مصرف گلوکز خون مادر می‌شود و به نوعی مادر را دیابتوژن (مستعد ابتلا به دیابت) می‌کند. سوماتوماموتروپین همچنین تکوین پستان‌ها را برای تولید شیر تحریک می‌کند.

### آمینون و طناب ناف

خط بیضی شکل تاخوردگی بین اکتودرم جنینی و آمینون (پسیوستگاه آمینو اکتودرمال [amnio-ectodermal junction])، حلقه نافی ابتدایی (primitive umbilical ring) نام دارد. در هفته پنجم تکوین، ساختارهای زیر از حلقه عبور می‌کنند (شکل ۱۶A, C-۸): (۱) ساقه اتصال دهنده (connecting stalk) حاوی آلانتوئیس و عروق نافی [دو شریان و یک ورید]، (۲) ساقه زرده‌ای (yolk stalk) یا مجرای زرده‌ای (vitelline duct) همراه با عروق زرده‌ای و (۳) کانال ارتباط دهنده حفره‌های داخل رویانی و خارج رویانی (شکل ۱۶C-۸). کیسه زرده حقیقی (yolk sac proper) فضایی را در حفره کوریونی اشغال می‌کند که فضای بین صفحه کوریونی و آمینون است (شکل ۱۶B-۸).

با تکوین بیشتر، حفره آمینون به سرعت در حفره کوریون بزرگ می‌شود، به طوری که آمینون، ساقه‌های کیسه زرده و اتصال دهنده را احاطه کرده و طناب نافی ابتدایی (primitive umbilical cord) را می‌سازد (شکل ۱۶B-۸). در قسمت دیستال، طناب نافی ساقه کیسه زرده و عروق نافی و در قسمت پروگزیمال‌تر، طناب نافی اولیه حاوی تعدادی از حلقه‌های روده‌ای و بقایای آلانتوئیس است (شکل ۱۶B, D-۸). کیسه زرده که در حفره کوریون دیده می‌شود، توسط ساقه خود با طناب نافی در تماس است. در پایان ماه سوم، آمینون به حدی گسترش یافته که در تماس با کوریون قرار می‌گیرد تا حفره کوریون را مسدود سازد (شکل ۱۰B-۸). به طور معمول بعداً کیسه زرده چروک شده و به تدریج محو می‌گردد.





**شکل ۱۶-۸. A.** رویان ۵ هفته‌ای که ساختارهای عبوری از حلقه ناف اولیه را نشان می‌دهد. **B.** طناب نافی اولیه رویان ۱۰ هفته‌ای. **C.** مقطع عرضی از ساختارها در سطح حلقه ناف. **D.** مقطع عرضی از طناب نافی اولیه که قوس‌های روده‌ای وارد شده به طناب را نشان می‌دهد.

### تغییرات جفت در پایان بارداری

در پایان حاملگی تغییراتی در جفت اتفاق می‌افتد که در نتیجه آن تبدلات بین دو جریان خون (مادر و جنین) کاهش می‌یابد. این تغییرات شامل (۱) افزایش بافت لیفی (فیبروز) در مرکز پرز، (۲) ضخیم‌شدن غشاهای قاعده‌ای در مویرگ‌های جنینی، (۳) تغییرات انسدادی در مویرگ‌های کوچک پرزها و (۴) رسوب فیبرینوئید (fibrinoid) بر روی سطح پرزها در ناحیه تقاطعی و در صفحه کوریونی است. با ایجاد شدن فیبرینوئید زیاد، انفارکتوس دریاچه بین پرزی و گاهی اوقات کل یک کوتیلدون اتفاق می‌افتد. در نتیجه این اتفاق کوتیلدون ظاهری سفید پیدا می‌کند.

از آنجایی که حفره شکم به طور موقت برای حلقه‌های روده‌ای که رشد سریعی دارند، بسیار کوچک است، بعضی از آنها به درون فضای خارج رویانی در طناب نافی رانده می‌شوند. این حلقه‌های روده‌ای بیرون رانده شده یک فتق نافی فیزیولوژیک (physiological umbilical hernia) ایجاد می‌کنند (فصل ۱۵ را ببینید). تقریباً در پایان ماه سوم، قوس‌ها به درون بدن رویان باز گشته و حفره در محل طناب محو می‌شود. با مسدود شدن آلانتوئیس و مجرای زرده‌ای و عروق خونی آن، عروق نافی محصور شده توسط ژله وارتن (Wharton's jelly) تنها عناصر باقیمانده در طناب هستند. این بافت که غنی از پروتئوگلیکان است، به عنوان یک لایه محافظ برای عروق خونی عمل می‌کند. جداره‌های شریان‌ها عضلانی بوده و حاوی رشته‌های الاستیک فراوانی هستند که در تنگ‌شدن و انقباض سریع عروق نافی (بعد از اینکه طناب بریده شد) نقش دارند.



## ناهنجاری‌های طناب ناف

در هنگام تولد، قطر طناب ناف تقریباً ۱ الی ۲ سانتی متر و طول آن ۵۰ الی ۶۰ سانتی متر است. طناب ناف پیچ خورده است و گره‌های کاذب (false knots) می‌سازد. طول طناب نشان‌دهنده میزان تحرک جنین در داخل رحم است. کوتاهی طناب در موارد بیماری‌های حرکتی جنین و محدودیت حرکتی داخل رحمی دیده می‌شود. طناب خیلی بلند ممکن است دور گردن جنین بپیچد که معمولاً بی‌خطر است، در حالی که طناب کوتاه ممکن است در هنگام زایمان با کشیدن جفت از محل اتصال آن در رحم مشکلاتی ایجاد کند.

به طور طبیعی دو شریان و یک ورید در طناب ناف وجود دارد. اما در ۱ مورد از هر ۲۰۰ نوزاد فقط یک شریان منفرد وجود دارد و این کودکان با خطر حدود ۲۰ درصدی در داشتن سایش نواقص قلبی و عروقی روبرو هستند. شریانی که وجود ندارد، هم می‌تواند شکل نگرفته باشد (آژنزی) و هم ممکن است در ابتدای رشد تحلیل رفته باشد.

## نوارهای آمنیونی

گاهی اوقات، پارگی‌های آمنیون منجر به ایجاد شدن نوارهای آمنیونی می‌شود که ممکن است دور قسمتی از جنین، به خصوص اندام‌ها و انگشتان، بپیچد. نتیجه این حالت قطع شدگی‌ها، تنگ‌شدگی‌های حلقه‌ای (ring constrictions) و سایر مشکلات مثل دفرمیتی‌های کرانیوفاسیال (بدشکلی‌های جمجمه‌ای - صورتی) است (شکل ۱۷-۸). منشأ نوارها ناشناخته است.



شکل ۱۷-۸ ناهنجاری‌های اندامی ایجاد شده توسط نوارهای آمنیونی. A. حلقه تنگ کننده اندام. B. قطع شدن انگشت (شست) و تنگ‌شدگی حلقه‌ای (انگشت دوم).

## مایع آمنیون

هیدرآمنیوس (hydramnios) یا پلی‌هیدرآمنیوس (polyhydramnios) اصطلاحی است که برای توصیف مایع آمنیوتیک بیش از حد (۱۵۰۰ الی ۲۰۰۰ میلی‌لیتر) به کار می‌رود. در حالی که اولیگو-هیدرآمنیوس (oligohydramnios) به مقادیر کاهش یافته (کمتر از ۴۰۰ میلی‌لیتر) مایع آمنیون اشاره دارد. هر دو حالت با افزایش بروز نواقص مادرزادی همراه هستند. علل اولیه هیدرآمنیوس شامل عوامل ناشناخته (۳۵ درصد)، دیابت مادر (۲۵ درصد)، و نقایص مادرزادی که شامل بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی (مثل آنسفالی) و نواقص لوله گوارش (آترزی‌ها، مثل آترزی مری) [که مانع بلع مایع توسط جنین می‌شود] است، می‌باشد. اولیگو-هیدرآمنیوس وقوع کمتری دارد و می‌تواند در نتیجه آژنزی کلیه باشد. فقدان مایع در حفره آمنیون باعث فشردن جنین می‌شود. مقدار اندک مایع نیز منجر به هیپوپلازی ریه‌ها می‌شود (مایع اندکی برای تنفس و ورود به ریه جنین وجود دارد).

پارگی زودرس آمنیون (premature rupture of the membranes [PROM]) پارگی غشاها قبل از شروع انقباضات رحم است که در ۱۰ درصد مواقع اتفاق می‌افتد. PROM زودرس (preterm PROM) قبل از هفته ۳۷ کامل بارداری و در ۳ درصد بارداری‌ها اتفاق می‌افتد. این حالت دلیل شایع تولد زودرس است. دلیل PROM زودرس مشخص نیست ولی عوامل خطر آن شامل بارداری قبلی زودرس یا PROM، سیاه‌پوست بودن، سیگار کشیدن، عفونت و پلی‌هیدرآمنیوس شدید می‌باشد.



## ■ مایع آمنیون

می شوند. از آنجایی که دو تخم محتویات ژنتیکی کاملاً متفاوتی دارند، شباهت این دوقلوها به هم شبیه برادران یا خواهران دیگر است. ممکن است این دوقلوها جنسیت مشابه یا متفاوتی داشته باشند. تخم‌ها به طور منفرد در رحم جایگزین می شوند و معمولاً هر کدام جفت، کیسه آمنیون و کوریون مخصوص به خود را دارند (شکل ۱۸۸-۸). با این وجود، گاهی اوقات دو جفت به حدی به هم نزدیک می شوند که با هم یکی می شوند. به طور مشابه، جدار کیسه‌های کوریونی نیز ممکن است نزدیک هم قرار گرفته و با هم ادغام شوند (شکل ۱۸۸B-۸). گاهی اوقات دو قلوهای دو تخمی دو نوع سلول قرمز خونی متفاوتی دارند [موزائیسیم گلوبول قرمز (erythrocyte mosaicism)]. این امر نشان می دهد که ادغام شدن جفت‌ها باعث تبادل سلول‌های قرمز خون می شود.

## ■ دوقلوهای تک تخمی

نوع دوم دوقلوها که از یک تخمک بارور منفرد به وجود می آیند، دوقلوهای تک تخمی (monozygotic) یا همسان (identical) هستند. شیوع دوقلوهای تک تخمکی ۳ الی ۴ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد است. این دوقلوها از تقسیم زیگوت (تخم) در مراحل مختلف تکوین ایجاد می شوند. اعتقاد بر این است که اولین جداسازی در مرحله دو سلولی اتفاق می افتد که در این حالت دو تخم به صورت جداگانه تکوین می یابد. بلاستوسیست‌ها به طور جداگانه لانه گزینی کرده و هر کدام کیسه کوریونی و جفت خود را دارند (شکل ۱۹۸A-۸). با وجود این که طرز قرارگیری و آرایش غشاهای این دوقلوها شبیه دوقلوهای دو تخمی است ولی این دوقلوها را می توان از لحاظ شباهت بسیار زیاد گروه‌های خونی، اثر انگشت، جنسیت و شکل ظاهری مثل رنگ مو و چشم در دوقلوهای تک تخمکی، از یکدیگر افتراق داد.

جداسدن تخم معمولاً در مرحله اولیه بلاستوسیست اتفاق می افتد. توده سلولی داخلی به دو گروه مجزای سلولی در درون یک حفره بلاستوسیستی مشترک تقسیم می شود (شکل ۱۹۸B-۸). دو رویان حاصل یک جفت مشترک و یک حفره کوریونی مشترک دارند، اما حفرات آمنیون آنها جدا است (شکل ۱۹۸B-۸). در موارد نادر جدا شدن در مرحله صفحه زایای دو لایه‌ای، درست قبل از ظاهر شدن شیار اولیه اتفاق می افتد (شکل ۱۹۸C-۸). این شکل از جدا شدن باعث ایجاد شدن دوقلوها با یک جفت، یک کیسه آمنیونی و کوریونی مشترک

حفره آمنیون توسط مایع ابکی شفاف که بخشی از آن توسط سلول‌های آمنیونی و بخش عمده آن توسط خون مادری تولید می شود، پر شده است. مقدار مایع از تقریباً ۳۰ میلی لیتر در هفته ۱۰ بارداری تا ۴۵۰ میلی لیتر در ۲۰ هفتگی و ۸۰۰ الی ۱۰۰۰ میلی لیتر در هفته ۳۷ افزایش می یابد. در طول ماه‌های اول بارداری، رویان توسط طناب نافی خود در این مایع شناور است. مایع آمنیون به عنوان یک بالشتک محافظ عمل می کند. به طوری که (۱) به عنوان ضربه گیر عمل می کند، (۲) از چسبیدن رویان به آمنیون جلوگیری می کند و (۳) امکان حرکات جنینی را فراهم می کند. کل حجم مایع آمنیون در هر ۳ ساعت جایگزین می شود. از شروع ماه پنجم، جنین مایع آمنیونی خود را می بلعد، به طوری که حدوداً ۴۰۰ میلی لیتر (حدود نیمی از مقدار کل) در هر روز بلعیده می شود. ادرار جنین به طور روزانه به مایع آمنیون اضافه می گردد. از آنجایی که جفت به عنوان مبادله گر، باقیمانده‌های متابولیتی را دفع می کند، ادرار عمدتاً از آب تشکیل شده است. در حین تولد نوزاد، غشای آمنیو کوریونی به صورت یک گوه (wedge) هیدروستاتیک به اتساع کانال گردنی رحم کمک می کند.

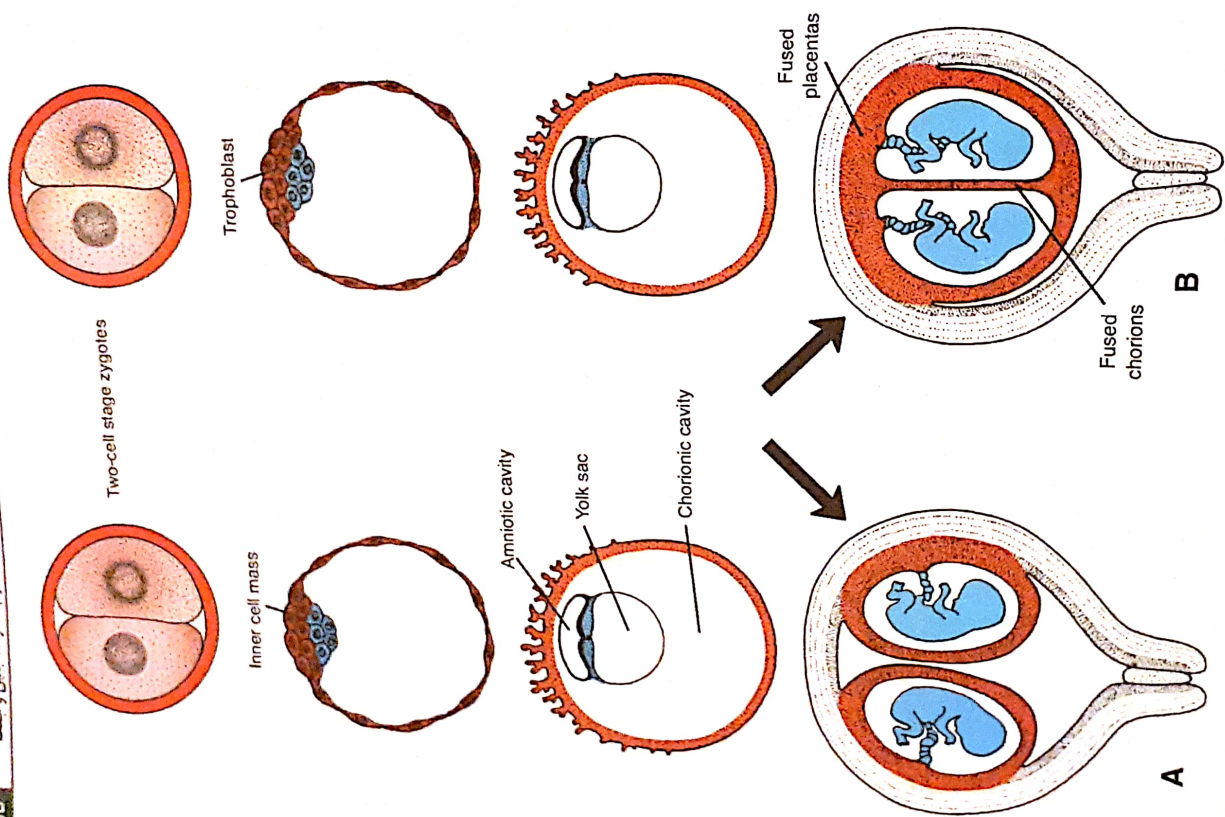
## ■ غشاهای جنینی در دوقلوها

میزان وقوع بارداری‌های چندقلویی (دوقلویی، سه‌قلویی و غیره) در سال‌های اخیر افزایش یافته است و در ۳ درصد کل موارد تولد زنده در ایالات متحده دیده می شود. میزان دوقلوزایی در سال ۲۰۰۸ تا ۳۲/۶ تولد از هر ۱۰۰۰ تولد افزایش یافته است. دلیل این افزایش دو مطلب است: افزایش سن مادر در زمان تولد نوزادان و افزایش استفاده از درمان‌های باروری مثل فن‌آوری‌های کمک باروری (assisted reproductive technologies [ART]).

## ■ دوقلوهای دو تخمی

تقریباً ۹۰ درصد دوقلوها دو تخمی (dizygotic) یا غیر همسان (fraternal) هستند که میزان وقوع آن با افزایش سن مادر (دو برابر شدن در ۳۵ سالگی مادر) و استفاده از روش‌های باروری (ART) افزایش می یابد. این دوقلوها از بیرون افتادن همزمان دو تخمک و باروری با اسپرم‌های مجزا حاصل



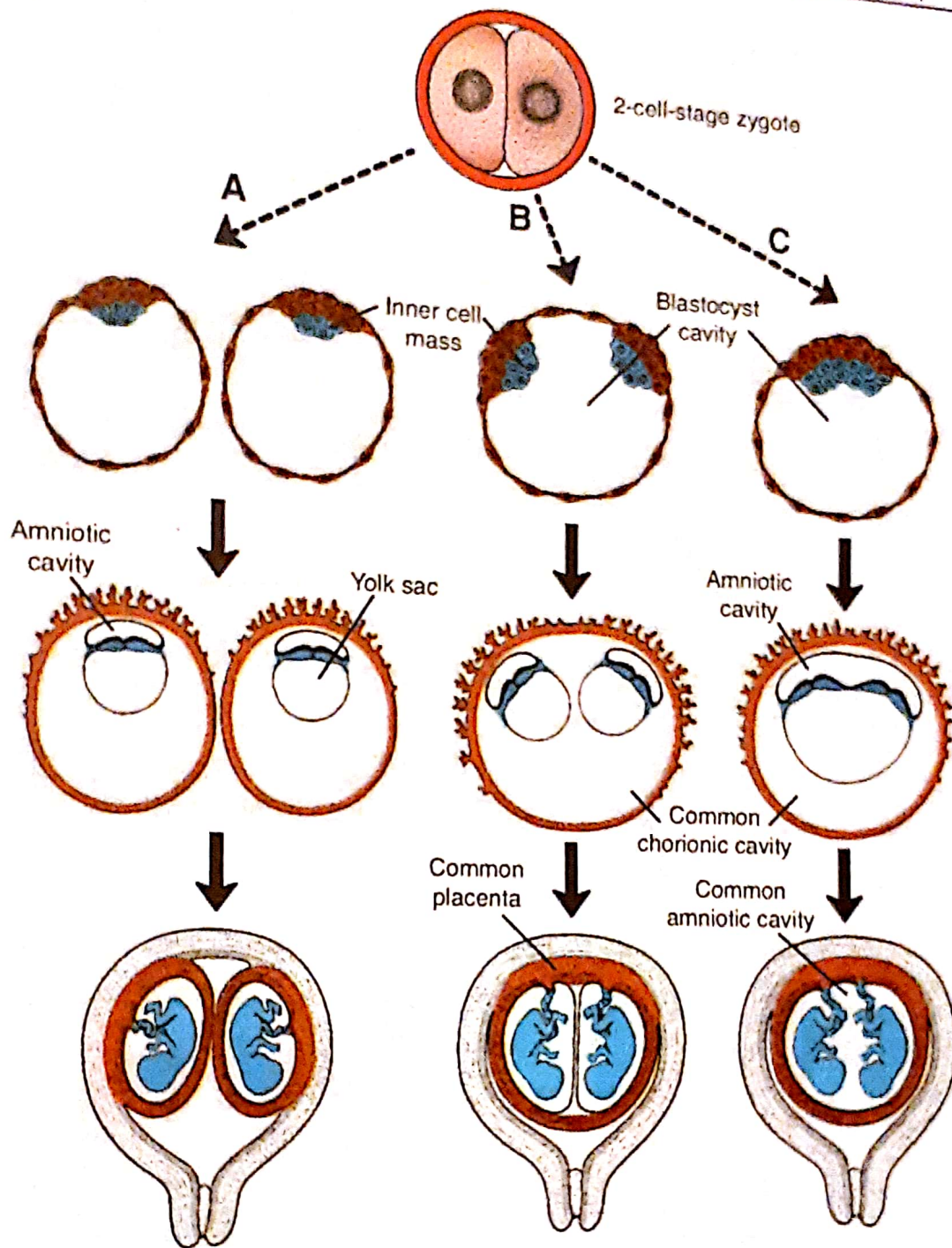


Fusion of placenta and chorion

Separate placenta and chorion

**شکل ۱۸-۸:** تکوین دوقلوهای دو تخمی. به طور طبیعی هر رویان آمینیون، کوریون و جفت مخصوص به خود را دارد (A)، اما گاهی اوقات جفت‌ها با هم یکی می‌شوند (B)، هر رویان معمولاً خون کافی دریافت می‌کند اما گاهی اوقات آناسوموزهای بزرگ خون بیشتری را به یکی از قل‌ها هدایت می‌کند.





**شکل ۱۹-۸** ارتباطات محتمل غشاهای جنینی در دوقلوهای تک تخمی. A. جدا شدن در مرحله دو سلولی اتفاق می افتد و هر رویان، جفت، حفره آمنیونی و حفره کوریونی مخصوص به خود را دارد. B. جدا شدن توده سلولی داخلی به دو گروه کاملاً مجزا. دو رویان ایجاد شده یک جفت مشترک و یک کیسه کوریونی مشترک ولی حفرات آمنیونی جدا خواهند داشت. C. جدا شدن توده سلولی داخلی در مرحله پایانی تکوین. رویان‌ها جفت، حفره آمنیونی و حفره کوریونی مشترک دارند.

است. در سال‌های اخیر، چندقلو زایی در مادرانی که گنادوتروپین‌ها (داروهای باروری) را برای رفع نقص تخمک‌گذاری دریافت می‌کنند، بیشتر شده است.

خواهد شد. با وجود این که دوقلوها یک جفت مشترک دارند، ولی از خونرسانی متعادلی بهره می‌برند.

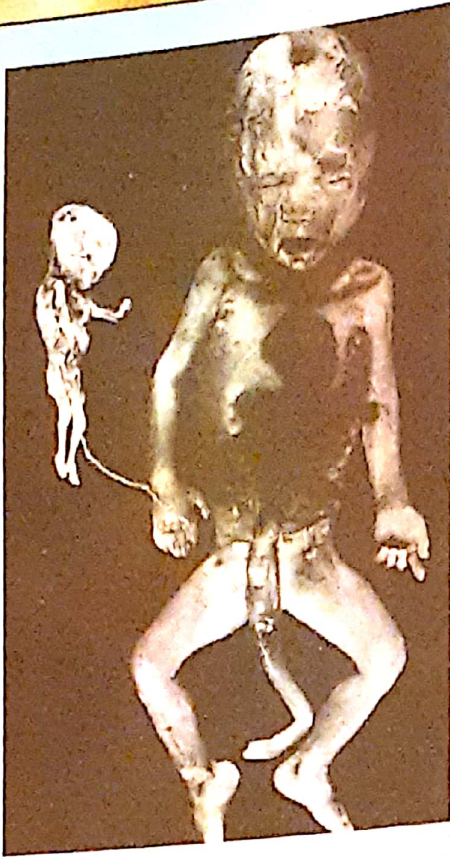
موارد سه قلو زایی نادر است (حدوداً ۱ تولد در هر ۷۶۰۰ بارداری). اما تولد چهار قلوها، پنج قلوها و غیره بسیار نادرتر



## ناهنجاری‌های مربوط به دوقلوها

بارداری‌های دوقلویی بروز بالاتری از مرگ و میر پیش از تولد و نواقص مادرزادی داشته و میزان زایمان زودرس (preterm) در آنها بیشتر است. حدود ۶۰ درصد دوقلوها زودرس به دنیا می‌آیند و معمولاً در هنگام تولد وزن کمی (LBW) دارند. هر دوی این عوامل خطر ناهنجاری را در دوقلوها بالا می‌برد و میزان مرگ و میر در دوقلوها را تا سه برابر بیشتر از تک‌قلویی افزایش می‌دهد.

میزان بروز دوقلوزایی بیشتر از آن چیزی است که دیده می‌شود. زیرا میزان بارداری دوقلویی بیشتر از تولد دوقلویی است. بسیاری از دوقلوها قبل از تولد می‌میرند و بعضی مطالعات نشان داده‌اند که تنها ۲۹ درصد زنان حامله دوقلو، می‌توانند هر دو نوزاد را به دنیا بیاورند. اصطلاح قل ناپدید شده (vanishing twin) به مرگ یکی از جنین‌ها اشاره دارد. این ناپدید شده که در سه ماهه اول یا اوایل سه ماهه دوم اتفاق می‌افتد، به دلیل جذب شدن یکی از جنین‌ها یا تشکیل شدن جنین پاپیروسی (fetus papyraceus) است (شکل ۸-۲۰).



**شکل ۸-۲۰:** جنین پاپیروسی. یک جنین بزرگ‌تر است در حالی که جنین دیگر تحلیل رفته و شبیه مومیایی‌ها شده است و به همین دلیل به آن پاپیروس (papyraceus) گفته می‌شود.

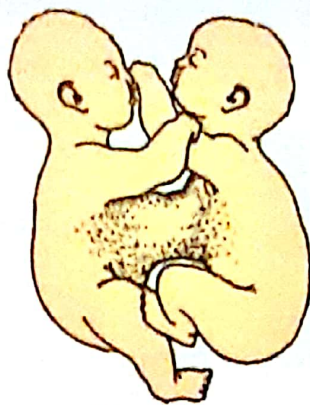
مشکل دیگر که باعث افزایش مرگ و میر در دوقلوها می‌شود، سندرم انتقال خون قل به قل (twin-twin transfusion syndrome) است که در ۱۵ درصد بارداری‌های تک‌تخمی تک‌کوریونی اتفاق می‌افتد. در این حالت، آناستوموزهای عروقی جفت که در بیشتر جفت‌های تک‌کوریونی به طور متعادل وجود دارند، شکل می‌گیرند. به طوری که یکی از قل‌ها جریان خون بیشتری را دریافت می‌کند و جریان خون قل دیگر کاهش می‌یابد. در نتیجه یک قل بزرگ‌تر از دیگری می‌شود (شکل ۸-۲۱). پیش‌آگهی این سندرم ضعیف است و در ۵۰ الی ۷۰ درصد موارد مرگ هر دو قل اتفاق می‌افتد.



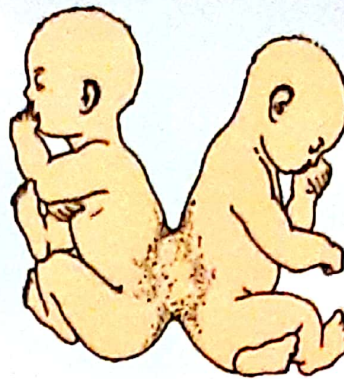
**شکل ۸-۲۱:** دوقلوهای تک‌تخمی با سندرم انتقال خون دوقلو. آناستوموزهای عروقی جفت جریان خون نامتعادل به دو جنین را ایجاد کرده است.

در مراحل بعدی تکوین، جدا شدن نسبی شیار و گره اولیه باعث به وجود آمدن دوقلوهای به هم چسبیده (conjoined twins) می‌شود. این دوقلوها براساس ماهیت و میزان اتصال به یکدیگر طبقه‌بندی می‌شوند (شکل‌های ۸-۲۲ و ۸-۲۳). گاهی اوقات دوقلوهای تک‌تخمی تنها با یک پل پوستی مشترک یا پل کبدی مشترک به هم چسبیده‌اند. نوع دوقلوهای به هم چسبیده به زمان و وسعت ناهنجاری‌های گره و شیار اولیه بستگی دارد. بیان نامناسب

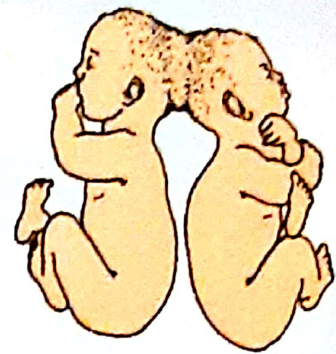




Thoracopagus



Pygopagus



Craniopagus

**شکل ۲۲-۸** دوقلوهای به هم چسبیده از سینه (thoracopagus)، از کفل (pygopagus) و از سر (craniopagus) [pagus] به معنی بسته شده [دوقلوهای به هم چسبیده را فقط زمانی می‌توان جدا کرد که بخش‌های حیاتی مشترک نداشته باشند].



A



B

**شکل ۲۳-۸** مثال‌هایی از دوقلوهای به هم چسبیده. A. دوقلو با دو سر یا دی‌سفالوس (dicephalus). B. دوقلوهای به هم چسبیده از سر (craniopagus) [متصل به هم از ناحیه سر].

شکم به هم چسبیده بودند اشاره کرد که در اواسط قرن هیجدهم برای نمایش دادن به انگلیس و ایالات متحده مسافرت کردند. آنها در نهایت در شمال کالیفرنیا ساکن شدند و به مزرعه‌داری پرداختند و از دو همسر خود

زن‌هایی مثل GOOSECOID نیز ممکن است باعث ایجاد دوقلوهای به هم چسبیده شود. بسیاری از دوقلوهای به هم چسبیده زنده می‌مانند، به طوری که از آن موارد می‌توان به زوج‌های معروف چانگ و انگ (Chang and Eng) که از



افراد در آزمون‌های سنجش توانایی‌های خاص و انجام مهارت‌های رقص بهتر از سایر دختران هستند. آنها ۱۵ درصد شانس کمتری در ازدواج دارند و مشکلات باروری منجر به کاهش ۲۵ درصدی توانمندی‌های بارداری در آنها می‌شوند.

صاحب ۲۱ فرزند شدند.  
در دوقلوهای دو تخمی که یک برادر و یک خواهر به دنیا می‌آید ممکن است تستوسترون قل مذکر، تکوین قل مؤنث را تحت تأثیر قرار بدهد. بنابراین قل مؤنث فک‌های درشت‌تر و دندان‌های بزرگتر پیدا می‌کند. همچنین این

## نکات بالینی

### تولد پیش از موعد (زودرس)

تولدها در ایالات متحده هستند و دلیل اصلی مرگ و میر نوزادان در ایالات متحده می‌باشند. این حالت سهم قابل توجهی در ناتوانی‌ها را نیز دارا می‌باشد. علت این تولدها پارگی زودرس غشاها (preterm PROM)، شروع زودرس زایمان و یا عوارض حاملگی که در آن موارد نیاز است زایمان زودرس انجام بگیرد، می‌باشد. عوامل خطر تولد زودرس شامل تولد زودرس قبلی، سیاه‌پوست بودن، بارداری‌های چندگانه (چندقلوایی)، عفونت‌ها [مثل بیماری پریدنتال و واژینوزیس باکتریایی (bacterial vaginosis و BMI (شاخص توده بدن body mass index) کم مادر (لاغر بودن زیاد مادر) می‌باشند.

عوامل آغاز کننده زایمان شناخته نشده‌اند و ممکن است در اثر عوامل زیر صورت بگیرد: "رهایی از عوامل نگهداری بارداری (retreat from maintenance of pregnancy)" که در آن عوامل حمایت کننده حاملگی (مثل هورمون‌ها) قطع می‌شوند و یا القای فعال (active induction) ایجاد شده توسط عوامل تحریکی که رحم را مورد هدف قرار می‌دهند. احتمالاً اجزایی از هر دو پدیده در زایمان درگیر هستند. متأسفانه کمبود اطلاعات درباره این عوامل پیشگیری از تولد پیش از موعد [زودرس] (preterm birth) را محدود کرده است. تولد پیش از موعد (زایمان قبل از ۳۷ هفته‌گی) یا نوزادان نارس (premature infants) تقریباً ۱۲ درصد

## ■ زایمان (تولد)

در ۳۴ الی ۳۸ هفته اول بارداری، میومتر رحم به پیام‌های زایمان (parturition) [تولد] (birth) پاسخ نمی‌دهد. اما در طول ۲ الی ۴ هفته آخر حاملگی، این بافت وارد یک مرحله گذر (transitional) جهت آغاز زایمان (labor) می‌شود. در نهایت، این مرحله با ضخیم شدن میومتر در ناحیه فوقانی رحم و نرم و نازک شدن ناحیه تحتانی رحم و گردن رحم خاتمه می‌یابد. زایمان به سه مرحله تقسیم می‌شود: (۱) افسمان (effacement) [نازک و کوتاه شدن] و اتساع گردن رحم (این مرحله وقتی پایان می‌یابد که گردن رحم کاملاً متسع شده است)، (۲) خروج جنین و (۳) خروج جفت و غشاهای جنینی. مرحله اول زایمان با انقباضات رحم ایجاد می‌شود. این انقباضات کیسه آمیونی را مثل یک گوه به کانال گردن رحم می‌فشارد و یا اگر غشاها پاره شوند، فشار با بخش نمایان جنین

(معمولاً سر) اعمال می‌گردد. مرحله دوم نیز با انقباضات رحم همراه است اما مهم‌ترین نیرو با فشار داخل شکمی افزایش یافته (در اثر انقباض عضلات شکمی) ایجاد می‌گردد. مرحله سوم نیازمند انقباضات رحم است، به طوری که فشار داخل شکمی افزایش یافته به آن کمک می‌کند.

با منقبض شدن رحم، بخش فوقانی رحم جمع و لومن (حفرة) آن کوچک و کوچک‌تر می‌گردد، در حالی که بخش تحتانی رحم باز می‌شود و به این ترتیب به نیروی وارده جهت می‌دهد. انقباضات معمولاً با فواصل حدود ۱۰ دقیقه شروع می‌شوند. در مرحله دوم زایمان (labor) ممکن است فاصله بین انقباضات به کمتر از یک دقیقه و در آخر به ۳۰ الی ۹۰ ثانیه برسد. وقوع ضربان دار (فاصله‌دار بودن) انقباضات برای زنده ماندن جنین الزامی است، زیرا این نیروها توان کافی برای قطع جریان خون رحمی - جفتی به جنین را دارند.



## خلاصه

دوره جنینی از هفته نهم حاملگی تا زمان تولد ادامه دارد و با رشد سریع بدن و بلوغ دستگاه‌های بدن مشخص می‌شود. رشد طولی به خصوص در ماه‌های سوم، چهارم و پنجم بارزتر است (تقریباً ۵ سانتی‌متر در ماه)، در حالی که افزایش وزن بیشتر در طول دو ماه آخر بارداری اتفاق می‌افتد (تقریباً ۷۰۰ گرم در ماه) (جدول ۱-۸). وزن اکثر نوزادان در هنگام تولد بین ۲۷۰۰ الی ۴۰۰۰ گرم (۹lb-۶) است. به وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم (5lb) (وزن کم در هنگام تولد (low birth weight) و به وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم (3lb 5 oz) وزن بسیار کم در هنگام تولد (very low birth weight) گفته می‌شود. IUGR به نوزادانی اطلاق می‌شود که به رشد تعیین شده ژنتیکی خود نمی‌رسند و به طور پاتولوژیک کوچک هستند. این گروه متفاوت از نوزادانی هستند که سالم بوده و وزن آنها زیر صدک سن بارداری بوده و در گروه SGA طبقه‌بندی می‌شوند. یک تغییر مهم آهسته شدن نسبی رشد سر است. در ماه سوم سر حدود نیمی از CRL است. در ماه پنجم، اندازه سر حدود یک سوم CHL و در زمان تولد یک چهارم CHL است (شکل ۲-۸).

در طول ماه پنجم، حرکات جنین به طور واضح توسط مادر قابل تشخیص بوده و جنین با موهای کوچک نازک پوشیده شده است.

جنین متولد شده در ماه ششم یا ابتدای ماه هفتم به سختی زنده می‌ماند (عمدتاً به دلیل عدم تمایز و تکامل مناسب دستگاه‌های عصبی مرکزی و تنفسی).

به طور کلی، طول دوران بارداری برای یک جنین ۲۸۰ روز یا ۴۰ هفته بعد از آخرین قاعدگی و یا به طور دقیق‌تر، ۲۶۶ روز یا ۳۸ هفته بعد از لقاح است.

جفت حاوی دو جزء است: (۱) بخش جنینی مشتق از کوریون فروندوزوم یا کوریون پرزدار و (۲) بخش مادری مشتق شده از دسیدوای قاعده‌ای. فضای بین صفحات کوریونی و دسیدوایی با دریاچه‌های بین پرزی از خون مادری پر شده است. درخت‌های پرزی (بافت جنینی) درون دریاچه‌های خون مادری رشد کرده و در آنها غوطه‌ور هستند. جریان خون جنینی همیشه توسط (۱) یک غشای سین‌سیشیال (از مشتقات کوریون) و (۲) سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌های جنینی، از جریان خون مادری جدا می‌شوند. از این رو جفت انسان از نوع هموکوریال است.

دریاچه‌های بین پرزی جفت کاملاً رشد یافته، حاوی تقریباً ۱۵۰ میلی‌لیتر از خون مادری هستند. این خون سه یا چهار بار در دقیقه تعویض می‌شود. مساحت ناحیه پرزدار ۴ الی ۱۴ متر مربع است و تبادل بین مادر و کودک را تسهیل می‌کند. اعمال اصلی جفت شامل (۱) تبادل گازها، (۲) تبادل مواد غذایی و الکترولیت‌ها، (۳) انتقال آنتی‌بادی‌های مادری که باعث ایجاد ایمنی غیرفعال جنین می‌شود، (۴) تولید هورمون‌هایی مثل پروژسترون، استرادیول و استروژن (علاوه بر این، hCG و سوماتوماموتروپین را نیز تولید می‌کند) و (۵) سمیت‌زدایی از بعضی از داروها هستند.

آمنیون یک کیسه بزرگ حاوی مایع آمنیون است که جنین توسط طناب نافی خود در آن معلق می‌باشد. مایع (۱) به عنوان ضربه‌گیر عمل می‌کند، (۲) امکان حرکات جنینی را فراهم می‌سازد و (۳) مانع چسبیدن رویان به بافت‌های اطراف می‌شود. جنین مایع آمنیونی را می‌بلعد. سپس مایع از طریق لوله گوارش جذب و توسط جفت پاکسازی می‌شود. جنین ادرار را که عمدتاً آب است به مایع آمنیون اضافه می‌کند. مقدار زیاد مایع آمنیون (هیدرآمنیوس) با آننسفال و آترزی مروی همراه است. در حالی که مقادیر ناکافی (اولیگوهایدرآمنیوس) آن با آترزی کلیه مرتبط است.

طناب نافی که توسط آمنیون احاطه شده است حاوی (۱) دو شریان نافی، (۲) یک ورید نافی و (۳) ژله وارتون که به عنوان یک بالشتک محافظتی برای عروق عمل می‌کند، است. غشاهای جنینی در دوقلوها براساس مبدأ و زمان شکل‌گیری آنها تغییر می‌کند. دوسوم دوقلوها دو تخمی یا غیرهمسان هستند؛ این دوقلوها دو آمنیون، دو کوریون و دوجفت دارند که گاهی اوقات با هم یکی شده‌اند. دوقلوهای تک‌تخمی معمولاً دو آمنیون، یک کوریون و یک جفت دارند. در دوقلوهای به هم چسبیده (که در آنها جنین‌ها کاملاً از هم جدا نشده‌اند) یک آمنیون، یک کوریون و یک جفت وجود دارد.

پیام‌های شروع کننده زایمان (تولد) مشخص نیستند، اما مقدمات زایمان معمولاً بین هفته‌های ۳۴ الی ۳۸ آغاز می‌شود. خود زایمان شامل سه مرحله است: (۱) افاسمان و اتساع گردن رحم، (۲) خروج جنین و (۳) خروج جفت و غشاهای جنینی.



۱. اولتراسوند در ماه هفتم بارداری فضای بسیار بزرگی (تجمع مایع) در حفره آمنیونی نشان می‌دهد. این وضعیت چه نام دارد و دلایل آن چیست؟

۲. در اواخر بارداری، خانمی متوجه شد که احتمالاً در طول هفته سوم بارداری، در محیط کار خود در معرض تولوئن (toluene) قرار گرفته است. اما او به همکارانش گفت که از آنجایی که جفت جنین را از عوامل سمی محافظت می‌کند (با عمل کردن به شکل یک سد)، بنابراین نگران جنین خود نیست. آیا او درست می‌گوید؟



# نواقص مادرزادی و تشخیص پیش از تولد

است (شکل ۱-۹).

ناهنجاری‌های کوچک (minor anomalies) تقریباً در ۱۵ درصد نوزادان اتفاق می‌افتند. این موارد غیرطبیعی ساختاری، مثل میکروتیا (microtia) [گوش‌های کوچک]، نقاط پیگمانه (رنگدانه‌دار) و شکاف‌های پلکی کوتاه تهدیدکننده سلامت نیستند، اما در بعضی موارد با نواقص بزرگ همراه هستند. برای مثال نوزادان مبتلا به یک ناهنجاری کوچک، ۳ درصد شانس داشتن یک اختلال بزرگ را دارند؛ نوزادان با دو ناهنجاری کوچک ۱۰ درصد و با سه ناهنجاری کوچک یا بیشتر ۲۰ درصد احتمال ابتلا به یک اختلال بزرگ را دارند. بنابراین ناهنجاری‌های کوچک به عنوان سر نخ برای تشخیص نواقص پایه‌ای جدی‌تر محسوب می‌شوند. به عنوان مثال معایب گوش‌ها به راحتی قابل تشخیص هستند و تقریباً در همه کودکان با اختلالات سندرمی دیده می‌شوند.

## انواع ناهنجاری‌ها

ناهنجاری‌ها در طول شکل‌گیری ساختارها (مثلاً در حین ارگان‌زایی) اتفاق می‌افتند. این اختلالات ممکن است در عدم حضور کامل یا جزئی یک ساختار یا در تغییرات شکل‌گیری طبیعی آن اتفاق بیفتند. اختلالات در اثر عوامل محیطی و/یا ژنتیکی که به طور مستقل یا همراه با هم عمل می‌کنند، ایجاد می‌شوند. منشأ بیشتر اختلالات در حین هفته‌های سوم تا هشتم حاملگی می‌باشد (شکل ۲-۹). با این وجود، برخی ترکیب‌های پیچیده نقایص مثل آنهایی که در موارد هتروتاکی دیده می‌شود، زودتر در هفته دوم هنگامی که محورهای رویانی شکل می‌گیرند، ایجاد می‌شوند.

قطع‌شدگی‌ها (disruptions) منجر به تغییرات

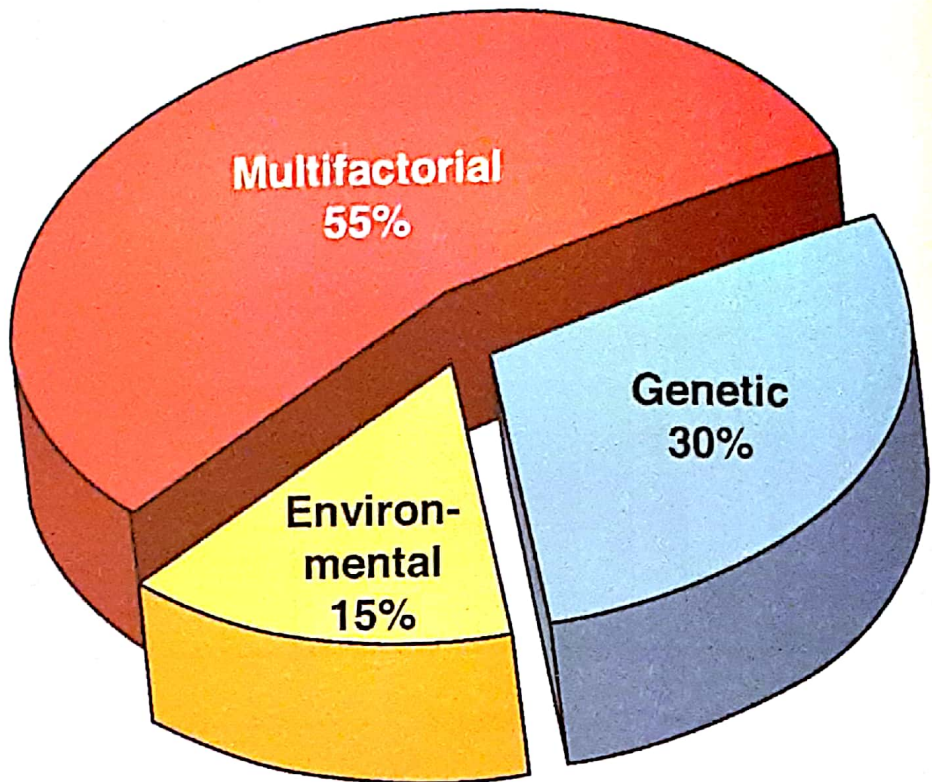
## ■ نواقص مادرزادی

نقص مادرزادی (birth defect)، اختلال مادرزادی (congenital malformation) و ناهنجاری‌های مادرزادی (congenital anomaly) اصطلاحات مترادفی هستند که برای توصیف بیماری‌های ساختاری، رفتاری، عملکردی و متابولیک موجود در هنگام تولد به کار می‌روند. واژه‌های مورد استفاده برای توصیف مطالعه این بیماری‌ها تراتولوژی (teratology) [در یونانی تراتوس (teratos) یعنی هیولا] و دیس‌مورفولوژی (dysmorphology) است. دیس‌مورفولوژیست‌ها معمولاً در بخش‌های ژنتیک بالینی کار می‌کنند. ناهنجاری‌های ساختاری بزرگ در ۳ درصد از نوزادان زنده متولد شده دیده می‌شود. نواقص مادرزادی علت اصلی (تقریباً ۲۵ درصد) مرگ و میر نوزادان است. این موارد پنجمین علت از دست دادن سال‌های زندگی بالقوه قبل از ۶۵ سالگی هستند و سهم بزرگی را در ناتوانی‌ها دارند. بروز این ناهنجاری‌ها در نژادهای گوناگون تفاوتی ندارد، به طوری که میزان مرگ و میر ایجاد شده در اثر نواقص مادرزادی در آسیای شرقی، آفریقای آمریکایی‌ها، آمریکایی‌های لاتین، سفیدها و آمریکایی‌های اصل یکسان است.

دلایل ایجاد کننده نقایص مادرزادی به سه دسته تقسیم می‌شوند: نقایصی که به علت عوامل محیطی ایجاد می‌شوند (۱۵ درصد)؛ نقایص ایجاد شده توسط عوامل ژنتیکی (۳۰ درصد) و نقایصی که از برهم‌کنش عوامل محیطی و میزان آسیب‌پذیری ژنتیکی یک فرد به وجود می‌آید. اکثر نقایص مادرزادی ایجاد شده در این دسته قرار می‌گیرند (۵۵ درصد) و جزئیات منشأ بسیاری از این ناهنجاری‌های مادرزادی، هنوز مشخص نشده



**شکل ۹-۱:** این نمودار میزان دخالت عوامل مختلف در ایجاد نقایص مادرزادی را نشان می‌دهد. حدود ۱۵ درصد نقایص فقط به دلایل محیطی، مثل داروها، آلاینده‌های محیطی، بیماری‌های عفونی و بیماری‌های مادری (مثل دیابت، فنیل کتونوری، چاقی و غیره)، ۳۰ درصد نقایص فقط به دلایل ژنتیکی مثل ناهنجاری‌های کروموزومی و جهش‌های تک‌ژنی و ۵۵ درصد نقایص مادرزادی چندعاملی بوده و در اثر برهم‌کنش عوامل تراتوژن (محیطی) و ژنی ایجاد می‌شوند. البته گروه سوم (دلایل چند عاملی) شامل نقایص مادرزادی با علل نامعلوم نیز می‌باشد.



مقعدی، قلبی، نایی - مروی، کلیوی و اندامی) مثالی از این مورد است. با وجود این که در همراهی‌ها تشخیص همه ناهنجاری‌ها ممکن نیست، اما به دلیل اینکه وجود یک جزء یا بیشتر جست و جوی سایر اعضای گروه را به دنبال دارد، مهم هستند.

### عوامل محیطی

تا اوایل دهه ۱۹۴۰ فرض بر این بود که نواقص مادرزادی عمدتاً به دلیل عوامل ارثی ایجاد می‌شوند. با کشف N.Gregg که اظهار می‌داشت سرخچه (rubella) [سرخک آلمانی (German measles)] که مادر را در حین بارداری مبتلا می‌کند، باعث ناهنجاری رویان می‌شود، ناگهان معلوم شد که ممکن است اختلالات مادرزادی در انسان‌ها در اثر عوامل محیطی ایجاد شوند. مشاهدات W.Lenz در سال ۱۹۶۱ نواقص اندامی را به تالیدومید (thalidomide) [داروی آرام‌بخش] مرتبط کرد و مشخص ساخت که داروها نیز می‌توانند از جفت عبور کرده و نواقص مادرزادی را ایجاد کنند (شکل ۹-۵). از آن زمان عوامل بسیاری تحت عنوان تراتوژن‌ها (teratogens) [عوامل ایجاد کننده نواقص مادرزادی] شناخته شده‌اند (جدول ۹-۱).

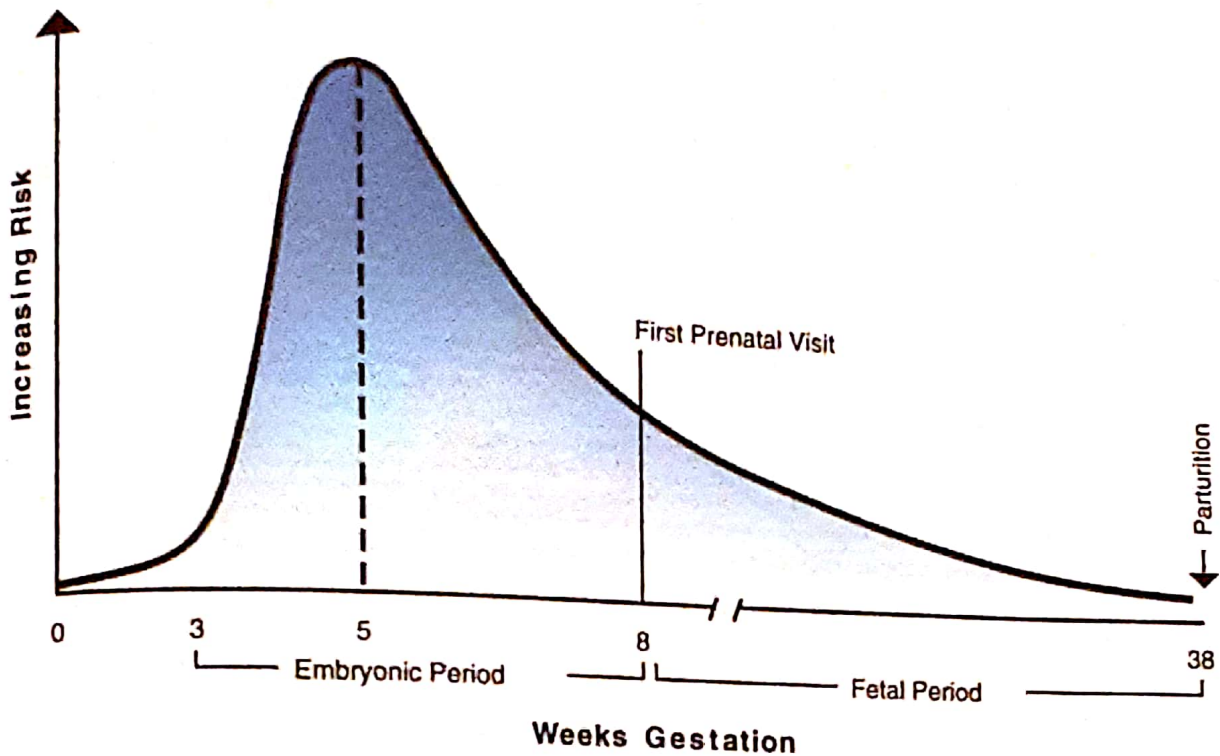
مورفولوژیک ساختارهای شکل گرفته می‌شود و به دلیل فرآیندهای مخرب به وجود می‌آیند. حوادث عروقی منجر شده به نقایص عرضی اندام‌ها (transverse limb defects) و نواقص ایجاد شده توسط نوارهای آمنیونی (aminotic bands) مثال‌هایی از عوامل مخرب هستند که باعث ایجاد قطع‌شدگی‌ها می‌شوند (شکل ۹-۳).

بدشکلی‌ها (deformations) به دلیل عوامل مکانیکی به وجود می‌آیند که شکل بخشی از جنین را در مدت زمان طولانی تغییر می‌دهد. برای مثال، پا چنبری (clubfoot) به دلیل تحت فشار قرار گرفتن در حفره آمنیون به وجود می‌آید (شکل ۹-۴). بدشکلی‌ها اغلب دستگاه عضلانی - اسکلتی را درگیر می‌کنند و ممکن است بعد از تولد برگشت‌پذیر باشند.

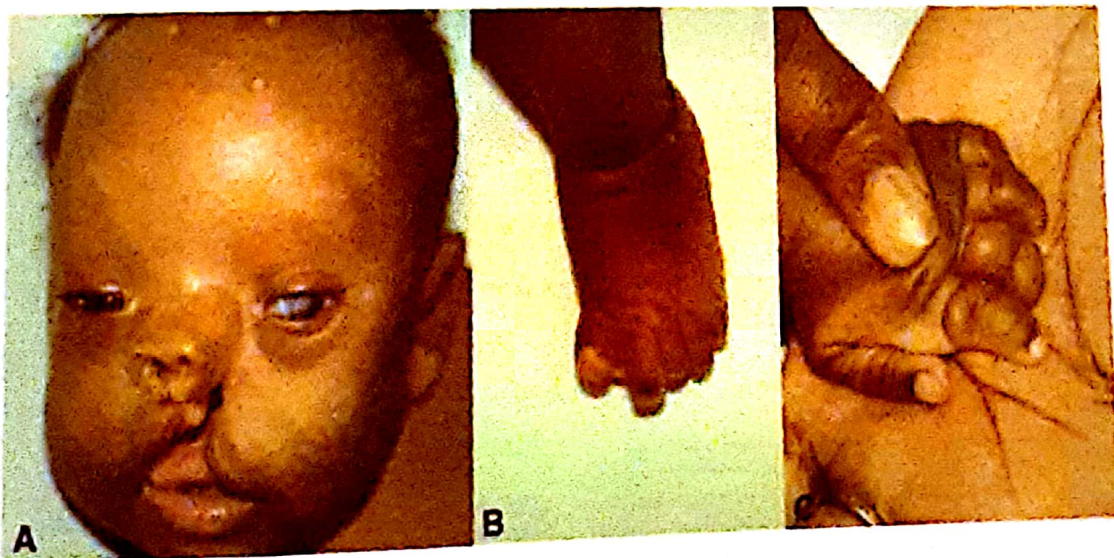
سندرم (syndrome) گروهی از ناهنجاری‌ها است که با هم رخ می‌دهند و علت مشترک خاصی دارند. این اصطلاح نشان می‌دهد که تشخیص همه ناهنجاری‌ها داده شده و خطر اتفاق مجدد آن نیز معلوم شده است. برعکس، همراهی (association) ظهور غیراتفاقی دو یا سه نقص است که بیشتر با هم اتفاق می‌افتند تا به صورت تکی. دلیل همراهی مشخص نشده است. همراهی VACTERL (ناهنجاری‌های مهره‌ای،



## Risk of Birth Defects Being Induced



**شکل ۲-۹.** این نمودار زمان‌های بارداری را در مقابل خطر القای نواقص مادرزادی نشان می‌دهد. حساس‌ترین زمان، دوره رویانی در طول هفته‌های سوم تا هشتم است. دوره جنینی در پایان هفته هشتم شروع می‌شود و تا زمان زایمان ادامه دارد. در طول این زمان، خطر نواقص ساختاری اصلی کاهش می‌یابد اما دستگاه‌ها و ارگان‌ها ممکن است همچنان تحت تأثیر قرار بگیرند. برای مثال، مغز در طول دوره جنینی به تمایز ادامه می‌دهد به طوری که قرار گرفتن در معرض سموم می‌تواند ناتوانی در یادگیری یا ناتوانی ذهنی ایجاد کند. از آنجایی که اکثر نقایص مادرزادی قبل از هفته هشتم ایجاد می‌شوند، بنابراین بهتر است استراتژی‌های پیشگیری از این اختلالات قبل از تصمیم به بارداری اتخاذ شوند. متأسفانه خیلی از خانم‌ها تا هفته هشتم جهت معاینه اولیه اقدام نمی‌کنند و زمان مناسب جهت پیشگیری از اختلالات مادرزادی را از دست می‌دهند.



**شکل ۳-۹.** نقایص ایجاد شده توسط نوارهای آمیوتیک مثال قطع‌شدگی‌ها هستند. A. شکاف لب. B. قطع‌شدگی انگشت شست پا. C. قطع‌شدگی انگشتان. ممکن است نوارهای آمیون بلعیده شوند و یا دور ساختارهای مختلف بیچند و باعث قطع‌شدگی‌های مختلف شوند. منشأ نوارهای آمیون نامشخص است.



**شکل ۴-۹.** قرارگیری غیرطبیعی اندام‌های تحتانی و پا چنبری مثال‌هایی از بدشکلی‌ها هستند. احتمالاً این نقایص حاصل الیگوهیدرآمنیوس (مایع بسیار کم آمنیون) هستند.



A



B

**شکل ۵-۹. A, B.** مثال‌هایی از فوکوملیا. نواقص اندامی با از دست دادن استخوان‌های بلند اندام‌ها مشخص می‌شود. این نواقص در اثر مصرف داروی تالیدومید ایجاد شده‌اند.



## ترانژن‌های مربوط به ناهنجاری‌های شکلی انسان

## ناهنجاری‌های شکلی مادرزادی

جدول ۱-۱

## ترانژن

عوامل عفونی	کاتاراکت (آب مروارید)، گلوکوما، نواقص قلبی، کری، ناهنجاری‌های دندانی
ویروس سرخچه	میکروسفالی، نواقص بینایی، ناتوانی ذهنی، مرگ جنین
سیتومگالوویروس	میکروفتالمی، میکروسفالی، دیس پلازی شبکیه
ویروس هرپس سیمپلکس	اسکارهای پوستی، هیپوپلازی اندام‌ها، ناتوانی ذهنی، اتروپی عضلانی
ویروس واریسلا	هیدروسفالوس، کلسیفیکاسیون مغزی، میکروفتالمی
توکسوپلاسما	ناتوانی ذهنی، کری
سیفلیس	
عوامل فیزیکی	
اشعه‌های X	میکروسفالی، اسپینا بیفیدا، شکاف کام، نواقص اندام‌ها
هیپرترمی	آنانسفالی، اسپینا بیفیدا، ناتوانی ذهنی
عوامل شیمیایی	
تالیدومید	نواقص اندام‌ها، ناهنجاری‌های شکلی قلبی
آمینوپترین	آنانسفالی، هیدروسفالوس، شکاف لب و کام
دی فنیل هیدانتوئین	سندرم هیدانتوئین جنینی: نواقص صورت، ناتوانی ذهنی
(فنی توئین)	
والپروئیک اسید	نواقص لوله عصبی، ناهنجاری‌های قلبی، جمجمه‌ای - صورتی و اندام‌ها
تری متادیون	شکاف کام، نواقص قلبی، ناهنجاری‌های ادراری - تناسلی و اسکلتی
توپاماکس (توپیرامات)	شکاف لب و/یا شکاف کام
لیتیوم	ناهنجاری‌های شکلی قلبی
SSRIs	ناهنجاری‌های شکلی قلبی، نقایص لوله عصبی، آترزی مقعدی، شکاف‌های صورت و بسیاری از نواقص دیگر
شبه افیون‌ها (اپیوئیدها)	نقایص لوله عصبی، نقایص قلبی، گاستروشیزی
مثل کدئین، هیدروکدون، اکسی کدون	
آمفتامین	شکاف لب و کام، نواقص قلبی
وارفارین	ناهنجاری‌های شبکه اسکلتی (هیپوپلازی نازال، اپی فیزهای منقوط (stippled epiphyses) [اپی فیز با مراکز استخوان‌سازی متعدد])
مهارکننده‌های ACE	عقب ماندگی رشد، مرگ جنین
مایکوفنولات موفتیل	شکاف کام و لب، میکروسفالی، نواقص قلبی، میکروتیا
الکل	سندرم الکل جنینی (FAS)، شکاف‌های پلکی کوتاه، هیپوپلازی ماگزیلا، نواقص قلبی، ناتوانی ذهنی
ایزوترتینوئین (ویتامین A)	امبریوپاتی ایزوترتینوئین: گوش‌های کوچک با شکل ناهنجار، هیپوپلازی مندیبولار، شکاف کام، نواقص قلبی
حلال‌های صنعتی	سقط خودبخودی، تولد زودهنگام (زودرسی)، وزن کم هنگام تولد، نقایص جمجمه‌ای - صورتی و لوله عصبی
جیوه معدنی	علائم نورولوژیک شبیه به علائم نورولوژیک در فلج مغزی
سرب	عقب ماندگی رشد، بیماری‌های نورولوژیک
هورمون‌ها	
داروهای آندروژنی	عضلانی شدن ارگان‌های تناسلی جنس مؤنث: لایباها به هم چسبیده‌اند، هیپرتروفی کلیتوریس (اتی استرون، نوراتی استرون)



## تراتوژن‌های مربوط به ناهنجاری‌های شکلی انسان

جدول ۹-۱ (ادامه)

تراتوژن	ناهنجاری‌های شکلی مادرزادی
DES	ناهنجاری‌های شکلی رحم و لوله‌های رحم و قسمت فوقانی واژن، سرطان واژن، ناهنجاری‌های شکلی بیضه‌ها
دیابت مادری	ناهنجاری‌های شکلی متنوع؛ نواقص قلبی و لوله عصبی شایع‌ترین‌ها هستند
چاقی مادر	نواقص قلبی، امفالوسل، نواقص لوله عصبی

SSRI: مهارکننده‌های جذب مجدد سروتونین (انتخابی). ACE: آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین. FAS: سندرم جنین الکلی. DES: دی‌اتیل استیل‌بسترول

## اصول تراتولوژی

خاص شوند. پاتوژنزیس نیز ممکن است باعث مرگ سلولی، تکثیر سلولی کاهش یافته و یا سایر پدیده‌های سلولی شود. ۵. تظاهرات تکوین ناهنجار شامل مرگ، ناهنجاری شکلی، عقب‌ماندگی رشد و بیماری‌های عملکردی است.

## عوامل عفونی

عوامل عفونی که باعث نواقص مادرزادی می‌شوند (جدول ۹-۱)، شامل تعدادی از ویروس‌ها هستند. نواقص مادرزادی ناشی از سرخجه (سرخک آلمانی) که در طی دوران بارداری رخ می‌دهد (سندرم سرخجه مادرزادی) در گذشته مشکل بزرگی بود اما تولید واکسن، به طور قابل ملاحظه‌ای بروز نواقص مادرزادی ناشی از این عامل را کاهش داده است.

**سیتومگالوویروس (cytomegalovirus)** یک تهدید جدی است. اغلب مادر علامتی ندارد اما اثرات آن بر روی جنین می‌تواند مخرب باشد. این نوع عفونت می‌تواند مشکلات جدی در هنگام تولد ایجاد کند و گاهی منجر به مرگ شود. از سویی دیگر برخی نوزادان در هنگام تولد بدون علامت هستند و بعداً برخی از ناهنجاری‌ها مثل کری، مشکلات بینایی و ناتوانی ذهنی ظاهر می‌شوند.

**ویروس هرپس سیمپلکس (herpes simplex)** و **ویروس واریسلا (varicella)** می‌توانند نواقص مادرزادی ایجاد کنند. ناهنجاری‌های القاء شده توسط هرپس نادر هستند و معمولاً عفونت در هنگام تولد نوزاد منتقل شده و باعث بیماری‌های جدی و گاهی اوقات مرگ می‌شود. عفونت داخل رحمی واریسلا منجر به ایجاد زخم‌های پوستی، هیپوپلازی اندام‌ها، نواقص چشم‌ها و دستگاه عصبی مرکزی می‌گردد. ایجاد شدن نواقص مادرزادی به دلیل عفونت پیش از تولد با ویروس واریسلا شایع نیست و بستگی به زمان ابتلا به عفونت دارد. احتمال وجود ناهنجاری در نوزادانی که مادر آنها قبل از هفته ۱۳ بارداری دچار عفونت شده است، ۴/۰ درصد و در نوزادانی که

عواملی که ظرفیت یک پدیده را برای ایجاد نواقص مادرزادی معین می‌کنند، مشخص شده‌اند و تحت عنوان اصول تراتولوژی نامیده می‌شوند. این اصول شامل موارد زیر است:

۱. آسیب‌پذیری در برابر تراتوژن به ژنوتیپ محصول باروری و چگونگی برهم‌کنش این محتوای ژنتیکی با محیط بستگی دارد. رفتار ژنوم مادری نیز در برابر متابولیسم دارو، مقاومت در برابر عفونت و سایر فرآیندهای بیوشیمیایی و مولکولی که محصول باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهند، مهم است.

۲. آسیب‌پذیری در برابر تراتوژن‌ها با مرحله تکاملی که جنین در معرض عوامل آسیب‌رسان قرار می‌گیرد، تغییر می‌کند. حساس‌ترین دوره برای القای نواقص مادرزادی، هفته‌های سوم تا هشتم بارداری (دوره رویان‌زایی) است. هر دستگاه ارگانی می‌تواند یک یا چند مرحله مستعد ابتلا به ناهنجاری داشته باشد. برای مثال، شکاف کام می‌تواند در مرحله بلاستوسیستی (روز ۶)، در طول گاسترولاسیون (روز ۱۴)، در اوایل مرحله جوانه اندامی (هفته پنجم) و یا زمانی که طاقچه‌های کامی شکل می‌گیرند (هفته هفتم)، ایجاد شود. بنابراین از آنجایی که بیشتر ناهنجاری‌ها در حین رویان‌زایی ایجاد می‌شوند، نواقص نیز ممکن است قبل یا بعد از این زمان ایجاد گردند. هیچ مرحله‌ای از تکوین کاملاً بی‌خطر نیست (شکل ۲-۹).

۳. تظاهرات تکامل ناهنجار به دوز (میزان) و مدت زمانی که جنین در معرض تراتوژن (عامل آسیب‌رسان) قرار می‌گیرد، بستگی دارد.

۴. تراتوژن‌ها به وسیله روش‌های خاصی (مکانیسم‌هایی) بر روی سلول‌ها و بافت‌های در حال تکوین عمل می‌کنند تا رویان‌زایی ناهنجار (پاتوژنزیس) را آغاز کنند. ممکن است مکانیسم‌ها باعث مهار یک روند بیوشیمیایی یا مولکولی



مادر آنها در هفته‌های ۱۳ الی ۲۰ بارداری عفونی شده‌اند، ۲ درصد است.

### تشعشعات

**تشعشعات یون‌زا (ionizing radiation)** به سرعت سلول‌های در حال تزايد را می‌کشند و یک تراتوژن بالقوه هستند که ممکن است بسته به دوز (میزان) و مرحله‌ای از تکوین که محصولت باروری در آن است، تقریباً هر نوع نقص مادرزادی را ایجاد کنند. تشعشعات ناشی از انفجارهای هسته‌ای نیز تراتوژنیک است. در میان زنان بارداری که در بمباران اتمی هیروشیما (Hiroshima) و ناگازاکی (Nagasaki) زنده ماندند، ۲۸ درصد سقط خودبه‌خودی جنین وجود داشت. ۲۵ درصد آنها نیز کودکانی به دنیا آوردند که در اولین سال تولدشان از دنیا رفتند و ۲۵ درصد زنان کودکانی با نقایص مادرزادی شدید که دستگاه عصبی مرکزی آنها را درگیر کرده بود، به دنیا آوردند. به طور مشابهی انفجار راکتور هسته‌ای چرنوبیل (Chernobyl) که در آن ۴۰۰ برابر بمب‌های هسته‌ای تشعشعات آزاد شد، باعث ایجاد نواقص مادرزادی در سرتاسر منطقه انفجار شد. تشعشعات یک عامل جهش‌زا نیز هست و می‌تواند باعث تغییرات ژنتیکی سلول‌های زایا (germ cells) و به تبع آن ناهنجاری‌های شکلی شود.

### داروهای فارماکوتیک و عوامل شیمیایی

ارزیابی نقش عوامل شیمیایی و داروهای فارماکوتیک (داروها) در ایجاد ناهنجاری‌ها در انسان به دو دلیل دشوار است: (۱) بیشتر مطالعات گذشته‌نگر هستند و به حافظه مادر برای سابقه در معرض قرار گرفتن این عوامل تکیه دارند و (۲) زنان باردار داروهای زیادی دریافت می‌کنند. مطالعه‌ای که توسط مؤسسه ملی سلامت (National Institutes of Health [NIH]) انجام شد حاکی از این بود که زنان باردار در طول دوره بارداری خود به طور متوسط ۴ دارو دریافت می‌کنند. تنها ۲۰ درصد زنان باردار هیچ دارویی مصرف نمی‌کنند. حتی با این مصرف وسیع داروها در طی دوران بارداری، اطلاعات کمی جهت قضاوت در مورد بی‌خطر بودن تقریباً ۹۰ درصد از این داروهای مصرف شده در دوران بارداری در دسترس است.

از سویی دیگر تعداد کمی از داروهایی که در دوران بارداری مصرف می‌شوند، به عنوان عامل تراتوژنیک معرفی شده‌اند. یک مثال در این مورد، داروی **تالیدومید** (داروی ضد تهوع و قرص خواب‌آور) است. در سال ۱۹۶۱ در آلمان غربی متوجه افزایش

### سایر عفونت‌های ویروسی و هیپرترمی

ناهنجاری‌های شکلی به طور واضح متعاقب عفونت مادر با سرخک، اوریون، هپاتیت، پولیومیلیت، اکوویروس، کوکساکسی ویروس و آنفلوآنزا، ایجاد نمی‌شوند. ولی برخی از این عفونت‌ها ممکن است باعث سقط خودبه‌خودی یا مرگ جنین شود و یا احتمال دارد به جنین انتقال داده شود. به عنوان مثال، ویروس کوکساکسی B (coxsackie B virus) ممکن است باعث افزایش سقط خود به خودی شود، در حالی که سرخک و اوریون می‌توانند باعث افزایش مرگ زود هنگام و یا دیر هنگام جنین و ابتلای نوزاد به سرخک و اوریون شود. هپاتیت B به مقدار زیادی به جنین منتقل شده و باعث هپاتیت جنین و نوزاد می‌گردد در حالی که هپاتیت A، C و E به ندرت از طریق جفت منتقل می‌شوند. به نظر می‌رسد اکوویروس‌ها (echoviruses) اثر مضری بر روی جنین داشته باشد. همچنین شواهدی مبنی بر وجود کسب ایمنی (immunization) بر علیه هرگونه بیماری آسیب‌رسان به جنین، وجود ندارد.

عامل پیچیده‌کننده که در اثر این عوامل و سایر عوامل عفونی ایجاد می‌شود، **تب‌زا بودن (pyrogenic)** [تب ایجاد می‌کنند] آنها و بالا بردن دمای بدن (هیپرترمی [hyperthermia]) است که در اثر تب یا منابع بیرونی و خارجی مثل حمام‌های داغ و سونا ایجاد شده و جزء عوامل تراتوژنیک می‌باشند. به طور مشخصی نورولاسیون تحت تأثیر دمای بالای بدن قرار می‌گیرد، به طوری که نواقص لوله عصبی مثل آنسفالی و اسپینا بیفیدا ایجاد می‌شوند.

**توکسوپلاسموزیس (toxoplasmosis)** باعث ایجاد نواقص مادرزادی می‌شود. گوشت خوب پخته نشده، مدفوع حیوانات اهلی به خصوص گربه‌ها و خاک آلوده به مدفوع می‌توانند ناقل انگل تک‌یاخته توکسوپلاسموزیس گوندی (Toxoplasmosis gondii) باشند. ویژگی خاص عفونت توکسوپلاسموزیس جنینی، کلسیفیکاسیون‌های مغزی است. سایر علایمی که می‌توانند در هنگام تولد وجود داشته باشند شامل میکروسفالی (سر کوچک)، ماکروسفالی (سر بزرگ) یا هیدروسفالی (افزایش مایع مغزی - نخاعی در مغز) هستند. همانند سیتومگالوویروس، نوزادانی که در هنگام تولد طبیعی به نظر می‌رسند، می‌توانند بعداً دچار مشکلات بینایی، کری، صرع



تشنج دی فنیل هیدانتوئین (diphenylhydantoin) [فنی توئین (phenytoin)]، والپروئیک اسید (valproic acid) و تری متادیون (trimethadione) است که توسط زنان مبتلا به بیماری صرع (epileptic) استفاده می‌شوند. به طور خاص، تری متادیون و دی فنیل هیدانتوئین طیف وسیعی از ناهنجاری‌ها و الگوهای متفاوتی از بدشکلی‌ها را ایجاد می‌کنند که تحت عنوان سندرم‌های هیدانتوئین جنینی و تری متادیون شناخته می‌شوند. شکاف‌های صورتی (facial clefts) به طور خاص در این سندرم‌ها شایع هستند. داروهای ضد تشنج والپروئیک اسید خطر بروز نواقص متعددی مثل نواقص دیواره دهلیزی، شکاف کام، هیپوسپادیاس، پلی داکتیلی و کرانیوسینوستوزیس را افزایش می‌دهد. البته لازم به ذکر است که بیشترین خطر مربوط به بروز نواقص لوله عصبی و اسپینا بیفییدا است. داروی ضد تشنج کاربامازپین (Carbamazepine) نیز منجر به ایجاد نواقص لوله عصبی و احتمالاً برخی ناهنجاری‌های دیگر می‌شود. حتی داروهای ضد تشنج مثل توپاماکس (Topamax) [توپیرامات (topiramate)] خطر ابتلا به شکاف لب و/یا شکاف کام را افزایش می‌دهد. مسئله بسیار گیج کننده در مورد این بیماران این است که آنها نیاز به داروهایی جهت جلوگیری از صرع دارند. به دلیل تراتوژنیک بودن این داروها، نوع و میزان (دوز) دارویی که استفاده می‌شود، می‌بایست طوری باشد که کمترین خطر و بهترین نتیجه را برای مادر و کودک او داشته باشد.

داروهای ضد اضطراب (antianxiety) و ضد جنون (antipsychotic) [به ترتیب آرام‌بخش‌های کوچک و بزرگ] مشکوک به ایجاد ناهنجاری‌های شکلی مادرزادی هستند. ضد جنون‌های فنوتیازین (phenothiazine) و لیتیوم (lithium) به عنوان عوامل تراتوژن اثبات شده‌اند. با وجود اینکه در تراتوژن بودن فنوتیازین‌ها اختلاف نظر وجود دارد، ولی همراهی بین لیتیوم و نواقص قلبی مادرزادی به ویژه ناهنجاری ایشتاین (Ebstein anomaly) با اینکه خطر وقوع آن کم است، مستندتر است.

به نظر می‌رسد داروهای ضد افسردگی (antidepressant drugs) که به عنوان مهارکننده‌های انتخابی جذب مجدد سروتونین (selective serotonin reuptake inhibitors [SSRIs]) عمل می‌کنند و شامل فلوکستین (fluoxetine) [پروزاک (prozac)]، پاروکستین (paroxetine) [پاکسیل (paxil)]، سرتالین (sertraline)

بروز آملیا و مرومیلیا (عدم حضور کامل یا جزئی اندام‌ها) که ناهنجاری‌های ارثی نادر هستند، گزارش شد (شکل ۳-۹). این مشاهده منجر به بررسی شرح حال پیش از زایمان کودکان مبتلا و کشف این موضوع شد که بسیاری از مادران در اوایل دوره بارداری تالیدومید مصرف کرده بودند. رابطه علی بین تالیدومید و مرومیلیا تنها به این دلیل کشف شد که دارو یک ناهنجاری غیرمعمول را ایجاد کرده بود. اگر نقص از نوع معمول تر بود مثل شکاف لب یا ناهنجاری‌های شکلی قلبی، همراهی با دارو به راحتی نادیده گرفته می‌شد.

کشف اینکه یک دارو مثل تالیدومید می‌تواند از جفت عبور کرده و نواقص مادرزادی ایجاد کند یک رویداد اثرگذار بود که منجر به ایجاد علم تراتولوژی و تأسیس جامعه تراتولوژی (teratology society) شد. امروزه تالیدومید همچنان به عنوان یک داروی تعدیل کننده ایمنی (immunomodulatory agent) در درمان بیماران مبتلا به ایز (AIDS) و سایر بیماری‌های ایمنوپاتولوژیکال مثل جذام، لوپوس اریتماتوزیس و گرافت (پیوند) در افراد بیمار استفاده می‌شود. تالیدومید نه تنها منجر به نواقص اندام‌ها می‌شود بلکه ناهنجاری‌های دیگری مثل ناهنجاری‌های شکلی قلبی، شکاف‌های دهانی - صورتی، ناتوانی ذهنی، اوتیسم و نواقص مربوط به دستگاه‌های ادراری - تناسلی و گوارش نیز ایجاد می‌کند.

ایزوترتینوئین (isotretinoin) [آکروتان (Accutane)] که یک آنالوگ ویتامین A است، الگوی خاصی از ناهنجاری‌ها تحت عنوان امبریوپاتی ایزوترتینوئین را ایجاد می‌کند. این دارو برای درمان آکنه کیستی (cystic acne) و سایر درماتوزهای مزمن (chronic dermatoses) تجویز می‌شود، اما به شدت تراتوژنیک است و می‌تواند تقریباً هر نوع اختلال را ایجاد کند. حتی ممکن است رتینوئیدهای مطرح مثل اترتینات (etretinate)، توانایی ایجاد ناهنجاری را داشته باشد. براساس مطالعات بر روی حیوانات و این واقعیت که ایزوترتینوئین یک ترکیب بسیار مرتبط است، مصرف بالای ویتامین A یک عامل تراتوژن می‌باشد. در مورد مقدار دقیق ایجاد کننده اختلال (بیشتر از ۱۰,۰۰۰ یا ۲۵,۰۰۰ واحد [IU]) اختلاف نظر وجود دارد ولی مقدار ویتامین A موجود در مولتی ویتامین‌ها (۲۰۰۰ تا ۸۰۰۰ واحد [IU]) آسیب‌رسان نیست. البته این مطلب در افرادی که بیش از یک مولتی ویتامین در روز مصرف می‌کند صادق نیست. سایر داروها با توانایی تراتوژنیک بودن شامل داروهای ضد



(کری)، سولفونامیدها (کرنیکتروس [kernicterus])، ضد افسردگی ایمی پرامین (imipramine) (بدشکلی های اندامی)، تتراسایکلین ها (ناهنجاری های دندان و استخوان)، آمفتامین ها (شکاف های دهانی و ناهنجاری های قلبی - عروقی) و کینین (quinine) [کری] مهم تر هستند.

### داروهای روان گردان، الکل و سیگار

یک مشکل رو به افزایش در جوامع امروزی استفاده مادران از مواد و داروهای روان گردان مثل LSD (لیسرژیک اسید دی اتیل آمید [lysergic acid diethylamide])، PCP (فن سیکلیدین [phenencyclidine]) یا گرد فرشته [agent dust]، ماری جوانا، الکل و کوکائین است. در مورد LSD، ناهنجاری های اندامی و اختلالات دستگاه عصبی مرکزی گزارش شده است. با وجود این با بررسی جامع بیش از ۱۰۰ مقاله این نتیجه حاصل شده است که LSD خالص در دوز متوسط تراتوژنیک نیست و آسیب ژنتیکی ایجاد نمی کند. نقصان مشابهی در شواهد قطعی تراتوژنیک بودن ماری جوانا و استفاده از کوکائین (cocaine) به زایمان زودرس، عقب ماندگی رشد داخل رحمی و سقط خود به خودی ارتباط داده شده است. همچنین ناهنجاری های شکلی قلب، دستگاه تناسلی - ادراری و مغز در کودکانی که مادران آنها کوکائین استفاده کرده بودند، دیده شده است و امکان ایجاد اثرات درازمدت بر روی رفتار وجود دارد. یکی از مشکلات ارزیابی اثرات این ماده مخدر این است که زنانی که کوکائین مصرف کرده اند، اغلب مواد دیگری به خصوص الکل نیز مصرف می کنند.

همراهی مستندی بین مصرف الکل توسط مادر و ناهنجاری های مادرزادی وجود دارد. از آنجایی که انکل می تواند طیف وسیعی از نواقص (از ناتوانی ذهنی تا ناهنجاری های ساختاری مغزی [مثل میکروسفالی و هولوپروزنسفالی])، صورتی و قلبی) ایجاد کند، اصطلاح بیماری طیفی (وابسته به) الکل جنین (fetal alcohol spectrum disorder [FASD]) برای هر نوع نقص مرتبط با الکل به کار می رود. سندرم الکل جنینی (fetal alcohol syndrome [FAS]) نهایت وخامت این طیف را نمایان می کند و شامل نواقص ساختاری، نقص رشد و ناتوانی ذهنی است (شکل ۶-۹). بیماری تکوین عصبی مرتبط با الکل (alcohol related neurodevelopmental disorder [ARND]) اشاره به درگیری دستگاه عصبی مرکزی دارد که هنوز تحت عنوان FAS

زولفت (zoloft)، سیتالوپرام (citalopram) [سلکسا (celexa)] و اسکیتالوپرام (escitalopram) [لکسابرو (lexapro)] می باشند، از لحاظ اپیدمیولوژی به نقایص چندگانه مادرزادی ربط داده شده اند که این مسئله احتمالاً به دلیل نقش سروتونین در تعیین محور چپ - راست است (مبحث «سمت گرینی» در فصل ۵ را ببینید).

داروهای افیونی (opioid) مثل کدئین (codeine) هیدروکدون (hydrocodone) و اکسی کدون (oxycodone) که برای درمان درد شدید استفاده می شوند، در صورت استفاده معمول و هم استفاده نامناسب و بیش از حد، در سال های اخیر افزایش یافته است. مطالعات اپیدمیولوژیک، ارتباطی بین استفاده از این داروها و نقایص لوله عصبی، نقایص قلبی و گاسترویشیزی (یک نقص جداره شکم) نشان داده اند.

مایکوفنولات موفتیل (mycophenolate mofetil [MMF]) یک داروی سرکوب کننده دستگاه ایمنی (immunosuppressant) است که در موارد پیوند ارگان ها، جهت جلوگیری از رد پیوند تجویز می شود. استفاده از این دارو در هنگام بارداری منجر به سقط های خودبه خودی و نواقص مادرزادی (شکاف کام و لب، میکروتیا [گوش های کوچک]، میکروسفالی و نواقص قلب) می شود.

داروی ضد انعقاد وارفارین (anticoagulant warfarin) تراتوژنیک است. نوزادانی که مادران آنها در سه ماهه اول بارداری از این دارو مصرف کرده اند، دچار ناهنجاری های اسکلتی (هیپوپلازی نازال، اپی فیزهای غیرطبیعی در استخوان های دراز و هیپوپلازی اندام ها) هستند. در عوض به نظر نمی رسد هپارین (heparin) تراتوژنیک باشد.

داروهای ضد فشار خون (antihypertensive agents) که آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین (angiotensin-converting enzyme [ACE inhibitors]) را مهار می کنند، اگر در سه ماهه دوم و سوم مصرف شوند، عقب ماندگی رشد، اختلال در عملکرد کلیه، مرگ جنین و اولیگوهایدرآمنیوس ایجاد می کنند. اثر استفاده از این ترکیبات در سه ماهه اول بارداری مشخص نشده است.

در استفاده از تعدادی از ترکیبات دیگر که ممکن است به رویان یا جنین آسیب بزنند، باید احتیاط شود. در میان آنها پروپیل تیوراسیل (propylthiouracil) و پتاسیم یدید (potassium iodide) (گوتر و ناتوانی ذهنی)، استرپتومایسین

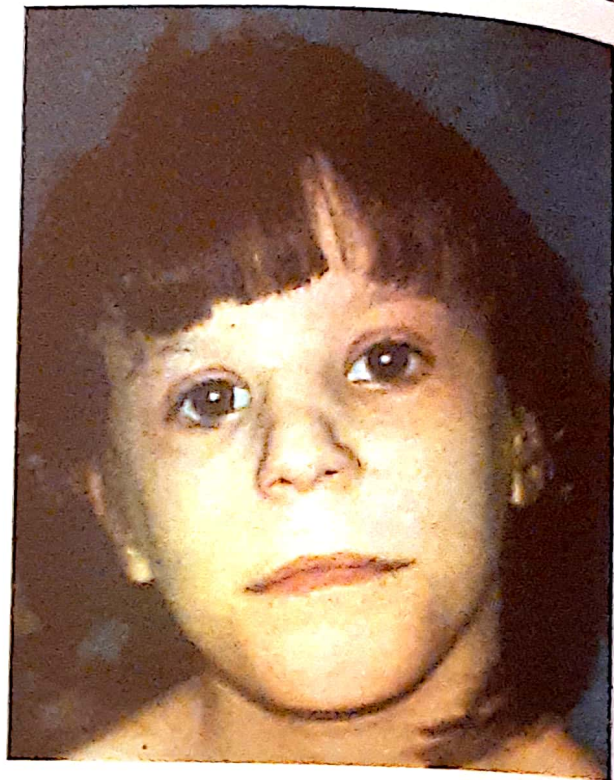


نوراتی استرون (norethisterone) فعالیت آندروژنی قابل ملاحظه‌ای دارند و موارد بسیاری از بروز صفات جنسی مذکر (masculinization) در دستگاه تناسلی رویان‌های مؤنث گزارش شده است. ناهنجاری‌ها شامل کلیتوریس بزرگ شده همراه با درجات مختلفی از یکی شدن چین‌های لابیواسکروتال (labioscrotal folds) است.

### مداخله‌کننده‌های اندوکرینی

مداخله‌کننده‌های اندوکرینی (endocrine disrupters) عوامل خارجی (exogenous) هستند که در اعمال تنظیمی طبیعی هورمون‌های کنترل‌کننده روندهای تکوینی مداخله می‌کنند. به طور شایع‌تر این عوامل با عمل استروژن از طریق گیرنده آن تداخل ایجاد کرده و باعث ایجاد ناهنجاری‌های تکوینی دستگاه عصبی مرکزی و مجاری تولید مثل می‌شوند. در برهه‌ای از زمان معلوم شد که استروژن سنتتیک دی‌اتیل استیل بسترول (diethylstilbesterol [DES]) [که برای جلوگیری از سقط مصرف می‌شد] بروز کارسینوم‌های واژن و گردن رحم را در زنانی که در دوران جنینی در معرض آن قرار گرفته‌اند، افزایش داده است. علاوه بر این درصد بالاتری از این زنان، اختلال عملکرد باروری به علت ناهنجاری‌های مادرزادی رحم، لوله‌های رحم و قسمت فوقانی واژن داشتند. اگر رویان‌های مذکر در رحم در معرض این دارو قرار بگیرند، می‌توانند متاثر شوند. شواهدی از افزایش ناهنجاری‌های بیضه و آنالیز غیرطبیعی اسپرم در میان این افراد وجود دارد. با این حال، برخلاف زنان، در مردان افزایش خطر کارسینوم پیشرونده دستگاه تناسلی دیده نمی‌شود.

امروزه استروژن‌های محیطی یک عامل نگران‌کننده تلقی می‌شوند و مطالعات متعددی برای تعیین آثار آنها روی جنین در حال انجام است. تعداد کاهش یافته اسپرم و افزایش بروز سرطان‌های بیضه، هیپوسپادیاس و سایر ناهنجاری‌های مجاری تولیدمثل در انسان‌ها، همراه با ناهنجاری‌های اثبات شده دستگاه عصبی مرکزی (بروز صفات مذکر در مغز زنان و زنانه شدن مغز مردان) در سایر گونه‌ها که در محیط با خطر در معرض بودن بالا قرار داشتند، آگاهی ما را در مورد آثار احتمالی مضر این عوامل افزایش داده است. بسیاری از این موارد در اثر مواد شیمیایی مورد استفاده برای مقاصد صنعتی و از حشره‌کش‌ها ایجاد شده‌اند.



شکل ۶-۱. ویژگی‌های مشخص کودک مبتلا به سندرم الکل جنینی (FAS) که شامل فیلتروم نامشخص، لب فوقانی نازک، پل بینی فرورفته، بینی کوتاه و پهن بودن قسمت میانی صورت است.

تشخیص داده نشده‌اند. بروز FAS و ARND همراه با هم ۱ مورد در هر ۱۰۰ تولد زنده است. علاوه بر آن الکل علت اصلی ناتوانی ذهنی است. هنوز معلوم نشده است که چه مقدار از الکل باعث ایجاد مشکلات تکوینی می‌شود. میزان و زمان استفاده در دوران بارداری عوامل مهمی هستند ولی هیچ سطح "ایمنی" وجود ندارد. حتی ممکن است نوشیدن اندک الکل (بیش از ۵ بار نوشیدن در هر مهمانی) در مراحل مهم تکوین نیز باعث ایجاد نواقص مادرزادی مثل شکاف‌های دهانی - صورتی شود. سیگار کشیدن با افزایش خطر شکاف‌های دهانی - صورتی (شکاف کام و لب) مرتبط است. همچنین سیگار کشیدن در عقبماندگی رشد داخل رحمی و زایمان زودرس دخالت دارد.

### هورمون‌ها

#### عوامل آندروژن

در گذشته پروژستین‌های سنتتیک (synthetic progestins) به کرات در طول حاملگی برای جلوگیری از سقط استفاده می‌شدند. پروژستین‌های اتی‌استرون (ethisterone) و



### قرص‌های ضد بارداری خوراکی

به نظر می‌رسد قرص‌های تنظیم تولید (birth control pills) حاوی استروژن‌ها و پروژسترون‌ها توانایی تراتوژنیسیته اندکی دارند. با وجود این، از آنجایی که سایر هورمون‌ها مثل دی‌اتیل استیل بسترول (DES) ناهنجاری ایجاد می‌کنند، استفاده از قرص‌های خوراکی ضد بارداری در صورتی که احتمال حاملگی وجود داشته باشد، می‌بایست قطع گردد.

### کورتیزون

مطالعات آزمایشگاهی به دفعات نشان داده‌اند که کورتیزون (cortisone) تزریقی به موش و خرگوش در مراحل خاصی از بارداری باعث ایجاد درصد بالایی از شکاف کام در نوزادان می‌شود. همچنین برخی از مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر نشان داده‌اند که زنانی که در طی دوران بارداری کورتیکواستروئید مصرف کرده‌اند، با خطر بیشتری در به دنیا آوردن کودکی با شکاف دهانی - صورتی روبرو هستند.

### لقاح آزمایشگاهی

شواهد حاصل از چندین مطالعه نشان می‌دهند که تکنیک‌های لقاح آزمایشگاهی (IVF) می‌توانند منجر به افزایش نقایص مادرزادی شوند. احتمال رخ دادن این نقایص در این روش، در مقایسه با تکنیک تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)، بیشتر است. علاوه بر آن، در درمان‌های ناباروری مثل لقاح شیمیایی (به کمک دارو) جهت تخمک‌گذاری یا انجام لقاح آزمایشگاهی (IVF)، خطر اختلالاتی مثل تولد مرده، وزن کم هنگام تولد و زودرس (prematurity) بودن را افزایش می‌دهد.

### بیماری مادر

#### دیابت

اختلال در متابولیسم کربوهیدرات‌ها در طی دوران حاملگی، در مادران دیابتی باعث بروز بالای مرده‌زایی، مرگ نوزدان، نوزادان به طور غیرطبیعی بزرگ و ناهنجاری‌های شکلی مادرزادی می‌شود. خطر ناهنجاری‌های مادرزادی در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به دیابت پیش از بارداری (دیابت تشخیص داده شده قبل از بارداری؛ هر دو نوع ۱ [وابسته به انسولین] و نوع ۲ [غیروابسته به انسولین]) سه تا چهار برابر بیشتر از کودکان مادران غیردیابتی است و تا ۸۰ درصد در کودکان مادران دیابتی

که این بیماری را به طور بلندمدت داشته‌اند، گزارش شده است. خطر بروز طیف وسیعی از ناهنجاری‌های مختلف مثل نواقص لوله عصبی و نواقص قلبی مادرزادی و بالا است. البته خطر دیس‌ژنزی دمی (caudal dysgenesis) یا سیرنوملیا (sirenomelia) (شکل ۸-۵) بالاتر است.

عوامل مسئول برای این ناهنجاری‌ها مشخص نشده‌اند، با وجود این شواهد موجود نشان می‌دهند که سطوح تغییر یافته گلوکز در ایجاد آنها نقش دارند و انسولین تراتوژنیک نیست. در این زمینه، ارتباط معنی‌داری بین شدت و مدت زمان بیماری مادر و بروز ناهنجاری‌های شکلی وجود دارد. همچنین کنترل شدید سطوح گلوکز مادری قبل از دوران بارداری و در حین آن، میزان بروز ناهنجاری‌های شکلی را به نسبت آنچه در جمعیت عمومی دیده می‌شود، کاهش می‌دهد.

با اینکه میزان خطر نواقص مادرزادی مرتبط با دیابت دوران بارداری (دیابتی که در اوایل بارداری تشخیص داده شده است) کمتر مشخص شده است، ولی برخی از مطالعات نه همه آنها نشان می‌دهند که میزان این خطر افزایش یافته است. از آنجایی که باور بر این است که زمان شروع دیابت بارداری (gestational diabetes) بعد از دوره بحرانی برای ایجاد نقایص مادرزادی ساختاری القاء شده (هفته‌های ۳ الی ۸ بارداری)، می‌باشد، برخی محققین اظهار داشته‌اند که هرگونه خطر افزایش یافته مشاهده شده ممکن است به این دلیل باشد که برخی زنان که در آنها دیابت بارداری تشخیص داده شده است، قبل از بارداری دیابت داشته‌اند ولی تا آن زمان تشخیص داده نشده است.

### فنیل‌کتونوری

مادران مبتلا به فنیل‌کتونوری (phenylketonuria) [PKU] که در آنها نقص آنزیم فنیل‌آلانیل هیدروکسیلاز (phenylalanine hydroxylase) وجود داشته یا میزان آن کاهش یافته است، با غلظت‌های سرمی بالای فنیل‌آلانیل و خطر داشتن نوزادانی با ناتوانی ذهنی، میکروسفالی و نواقص قلبی روبرو هستند. این خطر در زنان مبتلا به PKU که رژیم غذایی با فنیل‌آلانیل کم را قبل از بارداری و در حین بارداری رعایت می‌کنند، به حد جمعیت عمومی کاهش می‌یابد.

### کمبودهای تغذیه‌ای

با وجود اینکه کمبودهای تغذیه‌ای بسیاری (به خصوص کمبود



به دنیا می‌آورند.

### فلزات سنگین

سال‌ها پیش تحقیقات در ژاپن نشان داد که تعدادی از مادران با رژیم‌های غذایی عمدتاً حاوی ماهی، کودکانی با علایم نورولوژیکی چندگانه شبیه فلج مغزی (cerebral palsy) به دنیا می‌آورند. بررسی‌های بعدی نشان داد که ماهی‌ها حاوی سطوح بالا و غیرطبیعی جیوه آلی (organic mercury) بودند که توسط کارخانجات بزرگ به خلیج میناماتا (Minamata Bay) و سایر آب‌های رودخانه‌ای ژاپن ریخته می‌شد. در بسیاری از مادران هیچ علامتی دیده نمی‌شد. این امر بیان‌کننده حساسیت بیشتر جنین نسبت به جیوه در مقایسه با مادر بود. مشاهدات مشابهی در ایالات متحده، به دنبال سم‌پاشی ذرت‌ها با قارچ‌کش‌های حاوی جیوه و خورده شدن آنها توسط خوک‌ها و مصرف گوشت خوک‌ها توسط زنان باردار، صورت گرفت. به طور مشابه در عراق، هزاران کودک بعد از اینکه مادران آنها حبوبات سم‌پاشی شده با قارچ‌کش‌های حاوی جیوه خوردند، مبتلا به ناهنجاری شدند.

سرب نیز با سقط‌های افزایش یافته، عقب‌ماندگی رشد و بیماری‌های نورولوژیک همراه است.

### تراژوژنریس در اثر عوامل مردانه

تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی و سایر عوامل مثل اتیل نیتروز اوره (ethylnitrosourea) و تشعشعات می‌تواند در سلول‌های زایای جنس مذکر، جهش ایجاد کند. بررسی‌های اپیدمیولوژیک شغل پدران و قرار گرفتن محیطی در معرض جیوه، سرب، حلال‌ها، الکل، کشیدن سیگار و سایر ترکیبات را به سقط خود به خودی، وزن کم هنگام تولد، نواقص مادرزادی ربط داده است. سن بالای پدر عاملی برای افزایش خطر برخی از نواقص مادرزادی ساختاری، سندرم داون و جهش‌های اتوزومی غالب جدید است. به دلیل جهش‌های ایجاد شده، مردان در مقایسه با زنان، جهش‌های بیشتری به کودکان خود انتقال می‌دهند. البته سن پدر هم عامل غالبی در تعیین اینکه چند جهش جدید در کودکان ظاهر می‌شود، است. بنابراین سنی که در آن مردان صاحب فرزند می‌شوند به طور قابل توجهی بر روی میزان تغییرات ژنتیکی در آن جمعیت تأثیر می‌گذارد، به طوری که مردان مسن‌تر صاحب کودکانی می‌شوند که جهش‌های ژنی

ویتامین‌ها) در آزمایشگاه‌های حیوانی به عنوان عامل تراژوژنیک در حیوانات آزمایشگاهی اثبات شده‌اند، ولی شواهد اندکی در خصوص تأثیرگذار بودن کمبودهای تغذیه‌ای در انسان‌ها وجود دارد. یک مثال، کریتینیسم همه‌گیر (endemic cretinism) به دلیل کمبود ید (iodine deficiency) ایجاد شده و منجر به رشد اندک ذهنی و فیزیکی می‌شود. شواهد اخیر نشان می‌دهند که رژیم‌های غذایی فاقد متیل، منجر به تغییر بیان ژن‌های اثرگذاری شده (imprinted genes) می‌شود و ممکن است باعث نقایص و بیماری‌های مادرزادی مثل سرطان‌های پس از تولد گردد. در نهایت، مطالعات اخیر نشان می‌دهند که تغذیه ضعیف مادر قبل از بارداری و در حین بارداری باعث وزن کم هنگام تولد و نواقص مادرزادی می‌شود و همچنین گرسنگی‌های شدید در طول بارداری با دو یا سه برابر بیشتر شدن اختلال شیزوفرنی در کودکان، مرتبط است.

### چاقی

وجود چاقی (obesity) در ایالات متحده شایع بوده به طوری که در ۱۵ سال اخیر دو برابر شده است. در سال‌های ۲۰۰۷ الی ۲۰۰۸ بیش از یک سوم از زنان در سنین باروری، چاق (با BMI [body mass index] بیش از ۳۰) بودند.

چاقی پیش از بارداری با دو برابر افزایش خطر داشتن یک کودک با نقص لوله عصبی همراه است. علت این امر مشخص نشده است اما ممکن است با اختلالات متابولیکی مادری که گلوکز، انسولین یا سایر عوامل را تحت تأثیر قرار می‌دهد، مرتبط باشد. همچنین چاقی پیش از بارداری خطر داشتن کودک با نقص قلبی، امفالوسل و ناهنجاری‌های چندگانه مادرزادی را افزایش می‌دهد.

### هیپوکسی

هیپوکسی (hypoxia) باعث ایجاد ناهنجاری‌های شکلی مادرزادی در حیوانات آزمایشگاهی مختلفی می‌شود. اینکه آیا در مورد انسان نیز نتایج هیپوکسی همین طور است یا خیر، هنوز مشخص نشده است. با وجود اینکه کودکانی که در ارتفاعات نسبتاً بلند متولد شده‌اند، معمولاً سبک‌تر و کوچک‌تر از آنهایی هستند که نزدیک یا در سطح دریا متولد شده‌اند، اما افزایشی در بروز ناهنجاری‌های مادرزادی دیده نشده است. علاوه بر آن، زنان مبتلا به بیماری قلبی - عروقی سیانوتیک اغلب نوزادان کوچک اما معمولاً بدون ناهنجاری‌های شکلی مادرزادی بزرگ



## نکات بالینی

روش‌های پیشگیری شروع مداخلات قبل از تصمیم به بارداری است.

برای پزشک تجویز داروها برای زنان در سنین باروری با فرض حاملگی احتمالی و توانایی تراتوزنیک بودن ترکیبات دارویی مهم است. اخیراً صدها کودک با نواقص شدید متولد شده‌اند که ناشی از مصرف رتینوئیدها بوده است (امبریوپاتی ایزوترتینوئین [isotretinoin embryopathy]). این ترکیبات برای درمان آکنه کیستی (cystic acne) استفاده می‌شوند (ایزوترتینوئین، آکوتان). از آنجایی که بیماران مبتلا به آکنه معمولاً جوان هستند و می‌توانند از نظر جنسی فعال باشند، این داروها را باید با احتیاط مصرف کرد.

### پیش‌گیری از نواقص مادرزادی

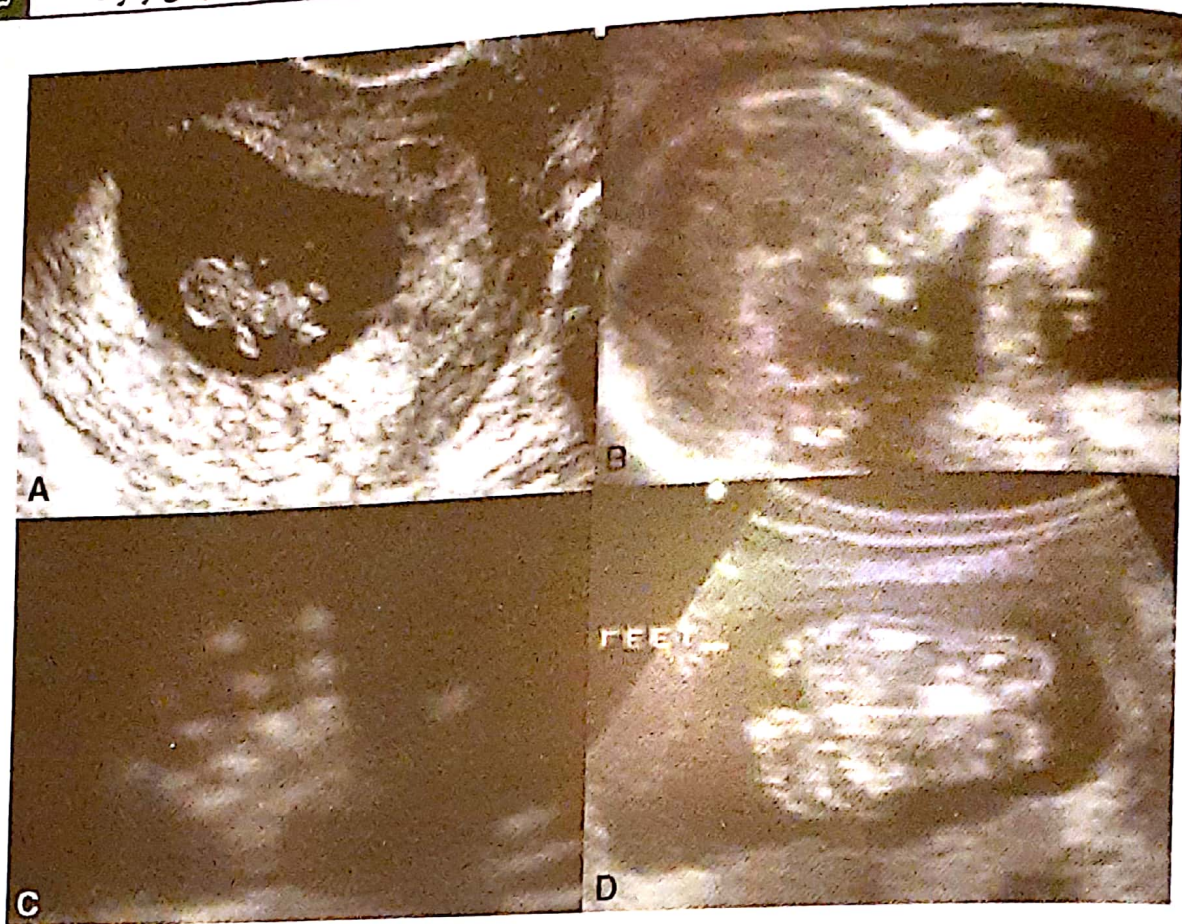
بسیاری از نواقص مادرزادی قابل پیشگیری هستند. به عنوان مثال مکمل‌های نمک باید ناتوانی ذهنی و بدشکلی‌های استخوانی ناشی از کم‌تینیسیم (cretinism) را برطرف می‌کند. کنترل متابولیک دقیق زنان دیابتی یا مبتلا به PKU قبل از باردارشدن، بروز نواقص مادرزادی را در کودکان آنها کاهش می‌دهد. مکمل فولات (folate supplementation) بروز نواقص لوله عصبی مثل اسپینا بیفیدا و آنسفال و همچنین خطر اختلالات ایجاد شده تولد هیپوترمی را کاهش می‌دهد. پرهیز از الکل و سایر داروها در تمام مراحل بارداری بروز نواقص هنگام تولد را کاهش خواهد داد. وجه مشترک اساسی برای همه

بیشتر ایجاد می‌کند (شکل ۷-۹). در حقیقت این روش که اولین بار در دهه ۱۹۵۰ استفاده شد، به حدی پیشرفت کرده است که ارزیابی جریان خون در عروق بزرگ، حرکت دریچه‌های قلب و جریان مایع در نای و برونش‌ها را امکان‌پذیر کرده است. این روش بی‌خطر بوده و کاربرد وسیعی دارد. تقریباً ۸۰ درصد زنان

بیشتری دارند. حتی انتقال سم به واسطه پدر نیز از طریق مایع منی و از طریق آلودگی اعضاء خانواده از مواد شیمیایی که با لباس‌های کار پدر به خانه آورده شده است نیز امکان‌پذیر است.

### تشخیص پیش از تولد





**شکل ۷-۹.** مثال‌هایی از مؤثر بودن اولتراسوند در تصویربرداری رویان و جنین. A. رویان ۶ هفته‌ای. B. نمای طرفی از صورت جنین. C. دست. D. پاها.

مادری و سن مادر می‌تواند تخمینی از خطر بروز سندرم داون ارائه دهد. براساس میزان این خطر، فرد باردار می‌تواند تصمیم بگیرد که آیا از روش تشخیصی تهاجمی‌تری مثل آمنیوسنتز یا که تشخیص دقیق‌تری ارائه می‌دهد استفاده کند یا نه.

### غربالگری سرم مادر

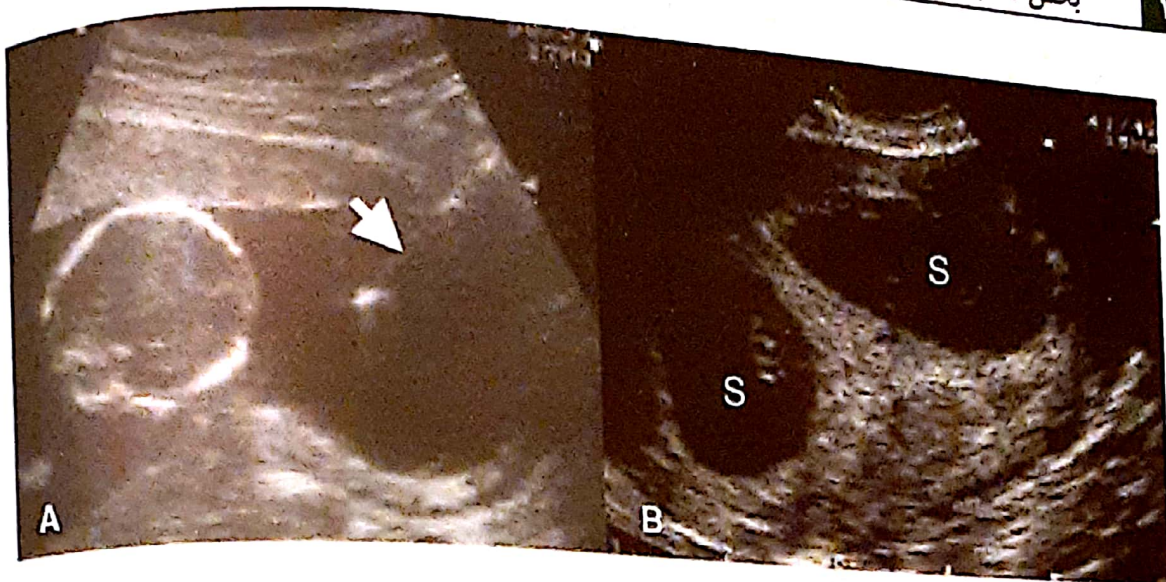
بررسی نشانگرهای بیوشیمیایی وضعیت جنین به پیشرفت آزمایش‌های غربالگری سرم مادر (maternal serum screening tests) انجامیده است. یکی از اولین تست‌ها، ارزیابی غلظت آلفا-فیتوپروتئین ( $\alpha$ -fetoprotein [AFP]) است. AFP به طور طبیعی توسط کبد جنین تولید می‌شود. تولید این پروتئین، تقریباً در هفته ۱۴ به اوج خود می‌رسد و از طریق جفت به جریان خون مادری "نشت می‌کند". بنابراین غلظت AFP در سرم مادر، در طول سه ماهه دوم بارداری افزایش می‌یابد و بعد از هفته‌های سی‌ام بارداری با روند ثابتی کاهش می‌یابد. در مورد نواقص لوله عصبی و سایر ناهنجاری‌ها

اندازه‌گیری‌های چندگانه این پارامترها در طول زمان توانایی تعیین پیشرفت رشد جنین را بهبود می‌بخشد.

ناهنجاری‌های مادرزادی شامل نواقص لوله عصبی (آنسفال و اسپینا بیفیدا) (فصل ۱۸ را ببینید)، نواقص جدار شکم مثل امفالوسل و گاستروشیزی (فصل ۱۵ را ببینید) و نواقص قلبی (فصل ۱۳ را ببینید) و نواقص صورتی شامل شکاف لب و کام (فصل ۱۷ را ببینید) را می‌توان با سونوگرافی مشخص کرد.

اولتراسوند با انجام یک آزمایش به نام شفاف بودن پشت گردنی (nuchal translucency) برای غربالگری سندرم داون و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی نیز استفاده می‌شود. در این آزمایش فضای ترانس‌لوسنت (شفاف) خلف گردن جنین بررسی می‌شود. در موارد سندرم داون و سایر اختلالات، در این فضا مایع تجمع می‌یابد. آزمایش شفاف بودن پشت گردنی در هفته‌های ۱۱ الی ۴۱ بارداری انجام می‌شود. ترکیب نتایج این آزمایش به اضافه اطلاعات به دست آمده از غربالگری سرم





**شکل ۸-۹. A.** تصویربرداری اولتراسوند موقعیت مجمله جنین و مکان سوزن درون حفره آمنیونی (پیکان) حین آمنیوسنتز را نشان می‌دهد. **B.** دوقلوها. اولتراسوند وجود دو کیسه آبستنی (gestational sac) (S) را نشان می‌دهد.

قرار می‌گیرد. به علاوه می‌توان سلول‌های جنینی موجود در مایع آمنیونی را پیدا و برای کاریوتیپ متافازی و سایر آنالیزهای ژنتیکی استفاده کرد (فصل ۲ را ببینید). متأسفانه سلول‌های به دست آمده به سرعت تقسیم نمی‌شوند و بنابراین باید کشت‌های سلولی حاوی میتوزها را تهیه کرد تا سلول‌های متافازی کافی برای آنالیز فراهم شود. نتایج کشت این سلول‌ها ۱ الی ۲ هفته بعد مشخص می‌شود. هنگامی که کروموزوم‌ها به دست آمدند، تغییرات اصلی کروموزومی نظیر جابجایی‌ها (translocations)، شکستگی‌ها (breaks)، تریزومی‌ها (trisomies) و مونوزومی‌ها (monosomies) را می‌توان تشخیص داد. با رنگ‌آمیزی ویژه (گیمسا [Giemsa]) و روش‌هایی با تفکیک بالا (high-resolution techniques) می‌توان الگوهای دسته‌بندی کروموزومی (chromosome-banding patterns) را مشخص کرد. علاوه بر این اکنون که ژنوم انسان تعیین شده است، آنالیزهای مولکولی پیشرفته‌تر با استفاده از واکنش زنجیره پلی‌مرازی (polymerase chain reaction [PCR]) و ارزیابی‌های ژنوتیپی، سطح تعیین ناهنجاری‌های ژنتیکی را بالا خواهد برد.

### نمونه‌گیری پرزهای کوریونی

نمونه‌گیری پرزهای کوریونی (chorionic villus sampling [CVS]) با وارد کردن سرنگ از طریق شکم یا از طریق واژن به توده جفتی و آسپیره کردن تقریباً ۵ الی ۳۰

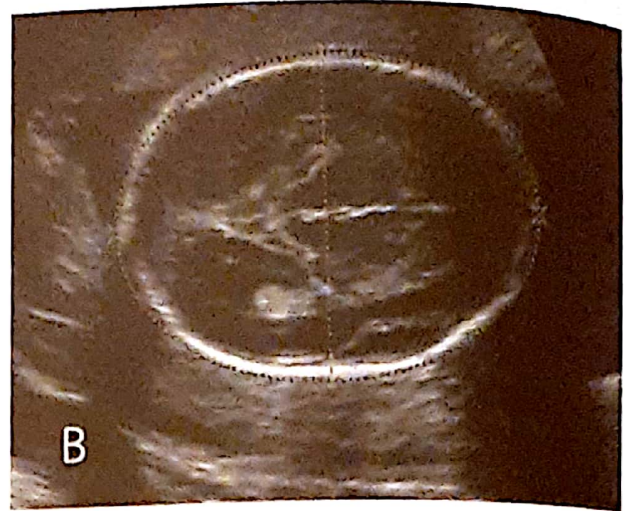
(امفالوسل، گاستروشیزی، اکستروفی مثانه، سندرم نوار آمنیونی، تراتوم خاجی - دنبالچه‌ای و آترزی روده‌ای)، سطوح AFP در مایع آمنیونی و سرم مادر افزایش می‌یابد. در مواردی دیگر غلظت AFP کاهش می‌یابد، مثلاً در سندرم داون، تریزومی ۱۸، ناهنجاری‌های کروموزوم جنسی و تریلوئیدی، غربالگری AFP به همراه آزمایش‌های مارکرهای سه ماهه دوم (مثل گنادوتروپین کوریونی انسان [hCG]، استریول غیرکونژوگه و اینهیپین A (inhibin A) میزان تشخیص نواقص مادرزادی را با استفاده از غربالگری سرم مادری بالا می‌برد.

### آمنیوسنتزیس

برای آمنیوسنتزیس (amniocentesis) یک سوزن از طریق شکم وارد حفره آمنیونی می‌شود (با کمک اولتراسوند؛ شکل ۸-۹) و تقریباً ۲۰ الی ۳۰ میلی‌لیتر از مایع کشیده می‌شود. به دلیل مقدار مایع مورد نیاز، این روش قبل از هفته ۱۴ بارداری (زمانی که مقادیر کافی مایع بدون ایجاد خطر برای جنین در دسترس نیست) انجام نمی‌شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که خطر از بین رفتن جنین با انجام این روش پایین بوده و یک مورد در هر ۳۰۰ الی ۵۰۰ مورد است. البته اگر این روش توسط متخصصین بسیار ماهر انجام شود میزان خطر آن پایین‌تر نیز می‌رود.

خود مایع آمنیون جهت عوامل بیوشیمیایی مثل AFP و استیل کولین استراز (acetylcholinesterase) مورد بررسی





**شکل ۹-۹.** اولتراسوند اندازه‌های به کار رفته برای ارزیابی رشد رویان و جنین را نشان می‌دهد. A. طول سر تا کفل [CRL] در یک جنین ۱۰ هفته و ۶ روزه. B. محیط سر و قطر بای‌پریتال (B-P) جمجمه [هفته ۲۰]. C. محیط شکم [هفته ۲۰]. D. طول استخوان ران [هفته ۲۰].

آغاز سال ۲۰۰۷ کالج آمریکایی متخصصین زنان، زایمان و مامایی (American college of Obstetricians and Gynecologists) توصیه کرد که آزمایش‌های تهاجمی (آمیو سنتزیس و CVS) برای آنوپلوئیدی (تعداد غیرطبیعی کروموزوم‌ها) باید برای همه زنان صرف‌نظر از سن آنها انجام شود. عواملی که زنان را در معرض خطر بیشتری قرار می‌دهند عبارتند از:

- سن بالای مادر (۳۵ سال و بالاتر)
- سابقه خانوادگی قبلی ابتلا به یک مشکل ژنتیکی، به طور مثال والدین دارای کودکی مبتلا به سندرم داون یا نقص اولیه عصبی
- وجود بیماری مادری مثل دیابت
- اولتراسوند یا تست غربالگری سرم غیرطبیعی

میلی‌گرم از بافت پرزی انجام می‌گیرد. در این روش می‌توان سلول‌ها را بلافاصله آنالیز کرد، اما دقت نتایج به دلیل خطاهای کروموزومی شایع در جفت طبیعی با مشکل مواجه است. بنابراین سلول‌ها از هسته مزانشیمی با تریپسینه کردن تروفوبلاست خارجی، جدا شده و کشت داده می‌شوند. به دلیل تعداد زیاد سلول‌های تهیه شده، تنها ۲ الی ۳ روز کشت برای امکان‌پذیر شدن آنالیز ژنتیکی لازم است. بنابراین زمان برای تعیین ماهیت ژنتیکی جنین در مقایسه با روش آمیو سنتزیس کاهش می‌یابد. با وجود این خطر از بین رفتن جنین با انجام CVS توسط افراد ماهر و با تجربه، تقریباً روش آمیو سنتزیس است. البته مواردی وجود داشتند که در آنها این روش موجب افزایش خطر کاهش اندازه اندام‌ها (به ویژه انگشتان) شده است.

در گذشته به جز اولتراسونوگرافی، این آزمایش‌های تشخیصی پیش از تولد به صورت معمول انجام نمی‌شدند، اما با



## پیوند سلول‌های بنیادی و ژن درمانی

از آنجایی که جنین تا قبل از هفته ۱۸ بارداری قابلیت ایمنی خود را به دست نمی‌آورد، می‌توان بافت‌ها یا سلول‌ها را قبل از این زمان، بدون پس زده شدن آنها، پیوند زد. تحقیقات در این زمینه بر روی سلول‌های بنیادی خون ساز (hematopoietic stem cells) برای درمان نقص ایمنی و اختلالات هماتولوژیک متمرکز شده است. ژن درمانی (gene therapy) برای بیماری‌های متابولیک ارثی مثل تی-ساکس (Tay-Sachs) و فیروز کیستیک (cystic fibrosis) نیز تحت بررسی و تحقیق است.

## خلاصه

عوامل مختلف (جدول ۱-۹) و فاکتورهای ژنتیکی ایجادکننده اختلالات مادرزادی شناسایی شده‌اند و تقریباً در ۳ درصد همه نوزادان زنده متولد شده نقایص مادرزادی رخ خواهد داد. عوامل ایجادکننده نقایص مادرزادی شامل ویروس‌هایی مثل سرخچه و سیتومگالوویروس؛ تشعشعات؛ داروهای مثل تالیدومید، آمینوپترین، ضد تشنج‌ها، ضد جنون‌ها و ترکیبات ضد اضطراب؛ مواد مخدر موجود در جامعه مثل سیگار و الکل؛ هورمون‌هایی مثل دی‌اتیل بسترول (DES) و دیابت مادری هستند. اثرات تراژوژن‌ها به ژنوتیپ مادر و جنین، مرحله‌ای از تکوین که جنین در معرض این عوامل قرار می‌گیرد و میزان و مدت زمان در معرض بودن بستگی دارد. اصلی‌ترین ناهنجاری‌ها در طول دورهٔ امبریوژنیز (دوره تراژوژنیک؛ هفته‌های سوم تا هشتم) ایجاد می‌شود اما جنین در مراحل قبل و بعد از این زمان نیز مستعد است، به طوری که هیچ دوره‌ای از بارداری کاملاً بی‌خطر نیست. پیشگیری بسیاری از نواقص مادرزادی امکان‌پذیر است اما به شروع اقدامات پیشگیرانه قبل از بارداری و افزایش آگاهی پزشکان و مادران از این خطرها بستگی دارد.

روش‌های مختلفی برای ارزیابی رشد وضعیت تکوین جنین در دسترس هستند. اولتراسوند می‌تواند به دقت پارامترهای سن و رشد جنین و بسیاری از ناهنجاری‌ها را مشخص کند. غربالگری سرم مادر برای آلفا فیتوپروتئین (AFP) و سایر مارکرها می‌تواند وجود نقص لوله عصبی یا سایر ناهنجاری‌ها را نشان کند. ترکیب غربالگری سرم مادری و اولتراسوند برای تشخیص شفاف بودن پشت گردنی برای تشخیص سندرم داون و سایر ناهنجاری‌های کروموزومی استفاده می‌شود.

## انتقال خون جنینی

در موارد آنمی (کم‌خونی) جنینی که به واسطهٔ آنتی‌بادی‌های مادری یا سایر علل ایجاد می‌شود، می‌توان انتقال خون به جنین را انجام داد. اولتراسوند برای هدایت وارد کردن سرنگ به ورید طناب نافی به کار می‌رود و خون مستقیماً به جنین منتقل می‌شود.

## درمان پزشکی و دارویی جنین

درمان عفونت‌ها، آریتمی‌های قلبی جنین، عملکرد کاهش یافتهٔ تیروئید و سایر مشکلات پزشکی معمولاً بر روی مادر انجام می‌شود که بعد از عبور از جفت به جنین می‌رسد. با این حال در بعضی موارد می‌توان دارو را با تزریق داخل عضلانی به ناحیه گلوئیتال (باسن) جنین و یا تزریق از طریق ورید نافی تجویز کرد.

## جراحی جنین

به دلیل پیشرفت‌های اولتراسوند و روش‌های جراحی، انجام عمل جراحی بر روی جنین امکان‌پذیر شده است. با وجود این به دلیل خطرهای موجود برای مادر، جنین و بارداری‌های بعدی، این روش‌ها تنها در مراکز دارای تیم‌های مجرب و تنها زمانی انجام می‌شوند که هیچ جایگزین مناسبی وجود نداشته باشد. انواع مختلف جراحی‌ها را می‌توان انجام داد که شامل گذاشتن شنت برای برداشتن مایع از ارگان‌ها و حفرات است. برای مثال در بیماری انسدادی ادرار پیشابراه می‌توان یک شنت را وارد مثانه جنین کرد. مسئله مهم تشخیص به موقع این بیماری برای جلوگیری از آسیب به کلیه است. جراحی خارج رحمی (ex utero) که در آن رحم باز می‌شود و جنین مستقیماً تحت جراحی قرار می‌گیرد، برای ترمیم فتق‌های مادرزادی دیافراگم، برداشتن ضایعات کیستی (آدنوماتوئید) در ریه و ترمیم نواقص اسپینا بیفیدا مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین در سال‌های اخیر انجام مداخلات درمانی برای جنین برای نقایص قلبی مادرزادی خاصی انجام‌پذیر است. با این وجود در حال حاضر بسیاری از مداخلات جراحی بر روی جنین مراحل آزمایشی را می‌گذارند و می‌بایست کارآزمایی‌های بالینی برای بررسی میزان مؤثر بودن آنها انجام شود.



## پرسش‌ها

۱. آمنیوستنتریس سطح بالای AFP را نشان می‌دهد. تشخیص افتراقی شامل چیست و چگونه می‌توان تشخیص قطعی داد؟
۲. تقریباً ۸ هفته از بارداری خانمی ۴۰ ساله می‌گذرد. تست‌های موجود برای تعیین اینکه کودک سندرم داون دارد، چیست؟ خطرهای مزایای هر روش چیست؟
۳. چرا تعیین وضعیت نوزاد پیش از تولد مهم است؟ چه عوامل مادری یا خانوادگی نگرانی شما را راجع به سلامت نوزاد متولد نشده بیشتر می‌کند؟
۴. چه عواملی جهش‌زایی را تحت تأثیر قرار می‌دهند.
۵. خانمی جوان که در هفته سوم حاملگی دچار تب ۱۰۴ درجه فارنهایت شده است، به دلیل ترس از آسیب رساندن داروها به کودکش از مصرف دارو خودداری می‌کند. آیا کار او صحیح است؟
۶. خانم جوانی که قصد بارداری دارد اسید فولیک و سایر ویتامین‌ها را استفاده می‌کند. آیا او نیاز به جنین مکملی دارد و اگر نیاز دارد می‌بایست در چه زمانی و به چه مقداری آنها را مصرف کند؟
۷. خانم جوانی که به دیابت وابسته به انسولین مبتلا است، قصد بارداری دارد و در مورد احتمال اثرات مضر بیماری خود بر روی کودک متولد نشده‌اش نگران است. آیا نگرانی‌های او به جا است؟ پیشنهاد شما چیست؟

آمنیوستنتریس روشی است که در آن یک سوزن وارد حفره آمنیون شده و از مایع آمنیون نمونه تهیه می‌شود. این مایع را می‌توان از نظر بیوشیمیایی آنالیز کرد. همچنین با انجام این کار سلول‌هایی برای کشت و آنالیز ژنتیکی فراهم می‌گردد. نمونه‌گیری پرزهای کوریونی (CVS)، آسپیره کردن نمونه بافتی به طور مستقیم از جفت جهت تهیه سلول برای آنالیز ژنتیکی است. در گذشته روش‌های تشخیصی تهاجمی مثل آمنیوستنتریس و CVS فقط به زنان در معرض خطر زیاد مثل زنان با سن بالا (۳۵ سال و بالاتر)، سابقه اختلالات لوله عصبی در خانواده و سابقه بارداری دارای اختلالات کروموزومی، وجود ناهنجاری ژنتیکی در یکی از والدین و مادر حامل بیماری وابسته به کروموزوم X توصیه می‌شد. در سال‌های اخیر میزان خطر انجام این روش‌ها کاهش یافته و از این رو به طور وسیع‌تری انجام می‌شوند.

پزشکی نوین همچنین جنین را یک بیمار در نظر می‌گیرد به طوری که می‌توان درمان‌هایی مثل تزریق خون، تجویز دارو برای بیماری‌ها، جراحی جنینی و ژن درمانی را بر روی جنین‌ها انجام داد.